

**ÜBER DAS VERHALTEN VON GLUCOSE
IN BLUT UND URIN WÄHREND LANGDAUERNDER
KONTINUIERLICHER PARENTERALER UND
INTRAGASTRALER ZUFUHR
BEIM MINIATURSCHWEIN**

Bernd Görlitz

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551923_0028

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. N. Zöllner

ÜBER DAS VERHALTEN VON GLUCOSE IN BLUT UND URIN
WÄHREND LANGDAUERNDER KONTINUIERLICHER
PARENTERALER UND INTRAGASTRALER ZUFUHR BEIM
MINIATURSCHWEIN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Bernd G ö r l i t z
aus
München

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. N. Zöllner

Mitberichterstatter : ---

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 15.4.1975



INHALTSVERZEICHNIS

Seite:

1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Methodik und Versuchsmaterial</u>	7
2.1. Zur Auswahl und Vorbereitung der Versuchstiere	8
2.2. Vorbedingungen für die einzelnen Versuche	12
2.2.1. Zur körperlichen Verfassung der Versuchstiere	12
2.2.2. Katheterversorgung in versuchsfreien Intervallen	12
2.3. Versuchsanordnung und Versuchsablauf	14
2.3.1. Ruhigstellung der Tiere während des Versuches	14
2.3.2. Infusionstechnik	14
2.3.3. Blutentnahme und intraexperimentelle Katheterversorgung	16
2.3.4. Uringewinnung während des Versuches	17
2.4. Bestimmung der Glucosekonzentrationen	18
2.4.1. Glucose im Blut	18
2.4.2. Glucose im Urin	20
3. <u>Ergebnisse</u>	21
3.1. Parenterale kontinuierliche Glucoseinfusionen	21
3.1.1. Ergebnisse der Untergruppen a): Zufuhr rate 0,5 g/kg KG/Stunde	22

3.1.2. Ergebnisse der Untergruppe b):	
Zufuhrtrate 1,0 g/kg KG/Stunde	24
3.1.3. Ergebnisse der Untergruppe c):	26
Zufuhrtrate 1,5 g/kg KG/Stunde	
3.2. Intragastrale Infusionen	31
3.2.1. Ergebnisse der Untergruppe d):	
Zufuhrtrate 1,0 g/kg KG/Stunde	32
3.2.2. Ergebnisse der Untergruppe e):	
Zufuhrtrate 1,5 g/kg KG/Stunde	35
4. <u>Diskussion</u>	39
4.1. Blutzuckerspiegel bei parenteraler Infusion beim Miniaturschwein und Vergleiche zum Menschen	41
4.1.1. Zufuhrtrate 0,5 bzw. 1,0 g/kg KG/Stunde	41
4.1.2. Zufuhrtrate 1,5 g/kg KG/Stunde	44
4.2. Blutzuckerspiegel bei intragastraler Infu- sion und Vergleiche zum Menschen	48
4.2.1. Zufuhrtrate 1,0 g/kg KG/Stunde	49
4.2.2. Zufuhrtrate 1,5 g/kg KG/Stunde	50
4.2.3. Verhalten von Blutglucose in v. cava inf. und v. portae bei enteraler Be- lastung am gleichen Schwein	51
4.3. Vergleich zwischen enteraler und parente- raler Glucosezufuhr beim Schwein	52
4.4. Bemerkungen zu einem kombinierten parente- ralen / enteralen Infusionsversuch	55
4.5. Abschließende Bemerkungen	57

5. <u>Zusammenfassung</u>	59
Tabellen	60
Abbildungen	67
Literaturverzeichnis	85

1. Einleitung

Auf der Suche nach geeigneten Versuchstieren ist man in den letzten Jahren speziell bei Stoffwechseluntersuchungen immer mehr auf die Verwendung von sogen. Miniaturschweinen übergegangen, einer Kreuzung zwischen dem Haus- und Wildschwein. Im Gegensatz zu den sonst üblichen Versuchstieren wie Ratten, Meerschweinchen, Hunde und Katzen eignen sie sich in hervorragendem Maße zu Studienzwecken, da sie dem Menschen, was Gewicht- und Stoffwechselabläufe betrifft, sehr ähnlich sind. Dem herkömmlichen Hausschwein gegenüber bietet das Miniaturschwein bei sonst gleichen biochemischen und physiologischen Verhaltensweisen den Vorteil, daß es in Haltung und Nutzung anspruchsloser ist, sich gegenüber dem Hausschwein durch größere Robustheit und Natürlichkeit auszeichnet und, was für unsere Versuche sehr wichtig war, in Gewicht bzw. Gewichtszunahme dem Menschen vergleichbarer als das Hausschwein ist (7, 14, 15).

Hinreichend bekannt ist die Eignung des Schweins resp. Miniaturschweins bei der Erforschung des Lipoidstoffwechsels und der Arterioskleroseentstehung (4, 5, 11, 44, 18). Bisherige Untersuchungen zeigen eine weitgehende Parallelität des Lipoidverhaltens bei Mensch und Schwein auf verschiedenen Alters-

stufen, wobei bestimmte Fettstoffwechselvorgänge beim Miniaturschwein denen des Menschen ähnlicher sind als die des Hausschweins (46). Als sehr nützlich hat sich das Schwein bei der Untersuchung von radioaktiven Strahlenschäden und der Chromosomenforschung erwiesen (24, 3, 29). Weitgehende Ähnlichkeit besteht auch bei Erkrankungen des Verdauungstraktes und Kreislaufsystems (20). Untersuchungen an Ferkeln gaben den Ernährungsphysiologen wichtige Aufschlüsse für die richtige Ernährung von Säuglingen und Kleinkindern (34).

Bei den bisher bekannten Ähnlichkeiten zwischen Mensch und Schwein und der besonderen Eignung des Miniaturschweins liegt es auf der Hand, diese Tierart auch zur Untersuchung anderer Stoffwechselvorgänge heranzuziehen und Vergleiche zum Menschen zu ziehen, zumal am Menschen bestimmte Methoden, wie z. B. die Verwendung intravasaler, intracardialer und intragastraler Verteilkatheter über längere Zeiträume wegen der damit verbundenen Komplikationen nicht möglich sind.

Nach Möglichkeit sollte jedes Versuchstier für eine größere Auswahl von Versuchen zur Verfügung stehen, was sich jedoch später oft als sehr schwierig erwies.

Krankheiten und plötzlicher Tod der Tiere machten eine Unterbrechung eines Gesamtversuchs erforderlich.

Grundlage für unsere Studien waren die in den letzten Jahren immer wieder auftauchenden Berichte über Untersuchungen, daß Glucose bei oraler Zufuhr anders oder besser schneller verwertet würde als bei parentaler Belastung (1, 30, 32, 36). Bestimmte Hormone aus dem Gastrointestinaltrakt sollen bei enteraler Glucosezufuhr vermehrt freigesetzt werden und zusammen mit dem Glucosereiz zu einer schnelleren Mobilisierung größerer Mengen von Insulin führen. Nicht allein eine Hyperglykämie ist auslösend für die Freisetzung von Insulin, sondern auch die Art, wie die Glucose in den Organismus gelangt, ist für die Funktion der β - Zelle des Pankreas von Bedeutung (13). Frühere Beobachtungen (47) über schnelleren Abfall des Blutzuckers bzw. Hyperinsulinämie nach oraler Gabe von Glucose im Vergleich zur parentalen Zufuhr wurden bestätigt (2, 40).

Bei den beschriebenen insulinstimulierenden Hormonen der Darmwand handelt es sich um Sekretin, Pankreozymin und Glukagon (32). Schon vor ca 45 Jahren wurde im Tierexperiment der Beweis einer direkten

Pankreasstimulierung mit nachfolgender Blutzuckersenkung nach Injektion von Sekretin erbracht (47). Bei dem angesprochenen Glukagon, dessen Plasmaanstieg man nach enteraler Glucosezufuhr feststellte (17, 37, 42, 43), handelt es sich nicht um das pankreaseigene Glukagon sondern um ein sogen. Enteroglukagon, für dessen Eigenständigkeit Anhaltspunkte vorhanden sind (6). In welcher Form diese Hormone noch vor dem eigentlichen Glucosereiz auf die Insulinsekretion wirken und wo genau ihre Angriffspunkte sind, ist nicht geklärt. Diskutiert werden aber andere Angriffspunkte als die für Glucose in den β -Zellen, da auch Diabetiker, die auf intravenöse Glucosezufuhr keinen Insulinaanstieg zeigen, z. B. auf Glukagon i.v. mit normaler Insulinausschüttung reagieren (28). Auf jeden Fall scheint die enterale Glucosezufuhr unter Auslösung bestimmter hormonaler Hilfsmechanismen ein stärkerer Reiz für die Insulinmobilisierung zu sein, als eine parenteral induzierte Hyperglykämie.

Diesen Vorstellungen und Experimenten entsprechend, versuchten wir vergleichbare Befunde am Miniaturschwein zu erheben. Dabei folgten wir den Überlegungen,

a) auch in diesem Stoffwechselbereich beim Minia-

turschwein Parallelen zum Menschen aufzuzeigen,

- b) durch Versuchsanordnungen, die bei Menschen nicht praktikabel sind, die Vorstellungen unterschiedlicher Glucoseverwertung bei enteraler bzw. parenteraler Infusion bestätigen zu können.

Es wurden bisher vielgestaltige Versuche am Menschen (Gesunden und Diabetikern), an Hunden und Ratten mit oraler und intravenöser Glucosebelastung unternommen. Teilweise dienten diese Versuche mehr der Aufklärung des Verhaltens des Blutzucker- und Insulinspiegels (21, 22, 25, 16, 41, 45), teilweise widmeten sich die Arbeiten der Aufklärung der Resorptionsmechanismen für Glucose und andere Zucker (9, 26, 27).

Wichtig für die spätere Diskussion der Ergebnisse sind an dieser Stelle einige grundsätzliche Bemerkungen über die Glucoseresorption im Darm. Untersuchungen haben eindeutig ergeben, daß bei intragastraler Glucosezufuhr dem Pylorus eine Schlüsselrolle bezüglich der an das Duodenum abgegebenen Glucosemenge zukommt. Weiter werden hochprozentige Lösungen langsamer resorbiert, da sie erstens den Pylorus verzögert passieren und zweitens sehr schnell die Resorptionskapazität erreicht ist (10, 26). Bekannt ist weiter, daß Glucose vorwie-

gend im Duodenum oder Jejunum resorbiert wird (8, 26, 27) und dabei sowohl aktive Transportvorgänge als auch Diffusionsvorgänge eine Rolle spielen. Man spricht hierbei auch von "facilitated diffusion" (erleichterter Diffusion) (48, 49, 50, 51, 52).

Bei unseren Versuchen am Miniaturschwein suchten wir nach einer Möglichkeit, die es gestattete, die Versuchstiere jederzeit ohne Schwierigkeiten, ohne Anästhesie und ohne unnötige Schmerzreize in den Versuch nehmen und jeweils gleichbleibende Versuchsbedingungen herstellen zu können. Unnötige Stresssituationen sollten bei den einzelnen Versuchen weitgehend ausgeschaltet sein, andererseits sollten die Vorrichtungen aber so sein, daß parenterale und enterale Infusionen bzw. Blutentnahmen aus bestimmten Kreislaufabschnitten unter möglichst physiologischen Bedingungen jederzeit möglich waren. Da direkte Blutentnahmen oder Infusionen an Ohrvenen bzw. der vena anonyma technisch nicht durchführbar waren, wurden den Tieren Verweilkatheter in die Pfortader, den rechten Herzvorhof und die vena cava inferior implantiert (19). Ebenso wurde ein Magenschlauch chronisch eingesetzt.

Die implantierten Katheter sind ihrerseits allerdings

unphysiologisch, auch erwiesen sie sich später oft als Ursache für Krankheiten und Tod der Tiere; meist war es durch diese Methode jedoch möglich, für einen gewissen Zeitraum am gleichen Tier gleiche Versuchsbedingungen herzustellen.

2. Methodik und Versuchsmaterial

Für unsere Versuche standen uns Miniaturschweine der Hanford-Rasse zur Verfügung, die uns vom Institut für Tierhygiene der Universität München überlassen wurden.

Unsere Versuchstiere waren allesamt Nachkommen jener vier Miniaturzuchtschweine, die das Batelle Institut in Richland (USA) dem Institut für Tierhygiene der Universität München überlassen hatte (15). Näheres über die Bereitstellung (Operation, Auswahl, auftretende Schwierigkeiten und Komplikationen) von Miniaturschweinen für längerdauernde enterale und parenterale Infusionsprogramme wurde bereits veröffentlicht (23, 33).

Im folgenden sei noch einmal das für unsere Versuchsprogramme Wesentliche zusammengefaßt:

2.1. Zur Auswahl und Vorbereitung der Versuchstiere.

Bei der Auswahl kamen für uns nur gesunde und kräftige Versuchstiere in Betracht, die ein Mindestgewicht von 25 kg hatten. Die Tiere wurden von der übrigen Herde abgesondert und in Einzelkoben gebracht, wo sie zunächst an den Menschen und die Umgebung gewöhnt wurden, und bis zu einem Mindestgewicht von 30 kg gefüttert wurden. Die Tiere nahmen in den relativ engen Schweine-
koben, mangels ausreichender Bewegungsmöglichkeit rasch an Gewicht zu. Dies war für unser Versuchsprogramm nicht sehr erwünscht, da wir möglichst viele vergleichbare Versuche an ein und demselben Schwein durchführen wollten, bevor das Tier zu schwer, und sein Gewicht nicht mehr dem einer Durchschnittsperson entsprach. Unsere Versuchstiere wogen zwischen 31 kg und 73 kg. Das Durchschnittsgewicht aller Versuchstiere betrug ca 60 kg.

In der meist mehrwöchigen Eingewöhnungszeit wurden die Tiere nochmals auf ihre Brauchbarkeit hin überprüft. Es zeigte sich, daß z. B. manche Tiere, die vorher vorwiegend im Freien

gehalten wurden, den Klimawechsel in dem geheizten Tierstall nicht vertrugen und kränkelten. Andere Schweine blieben sehr in ihrer Entwicklung zurück, und waren deshalb für Versuchszwecke unbrauchbar.

Nach dieser Zeitspanne wurde den brauchbaren Versuchstieren (N = 6) in meist zwei Operationssitzungen unter sterilen Kautelen je ein intracavaler, intraportaler und intracardialer Dauerkatheter aus Silikonkautschuk und fünf von diesen Schweinen ein intragastraler Verweilkatheter aus Gummi implantiert. Die Katheter verliefen von den entsprechenden Organen ausgehend im subcutanen Fettgewebe bis zu ihrer Austrittsstelle im Nacken der Tiere. Diese Stelle schien die geeignetste zu sein, da sie von den Tieren mit den Hinterläufen oder durch Scheuerbewegungen nicht erreicht werden konnte. Vor den jeweiligen Eingriffen wurden die Tiere 18 - 24 Stunden nüchtern gehalten. Als Narkosepraemedikation verwendeten wir anfänglich die Präparate Combelen^R (= Propionyl - Promazin) und 1 Polamivet^R (Methadon und atropinähnlich wirkende Komponente). Da nach früheren Untersuchungen (53) Schweine Polamivet^R nicht vertragen, verzichteten wir später auf dieses Sedativum. Als Narkotikum verwendeten wir zunächst ein kurzwirkendes Thiobarbiturat (Pentothal^R) bzw.

das länger wirkende Pentobarbital (Nembutal^R, Narcoren^R). Vielfache Nachteile einer reinen Barbituratnarkose (kurze Wirkungsdauer bei Thiopental und Gefahr der Atemlähmung bei Pentobarbital veranlaßten uns, später auf andere Präparate über zu gehen. Als besonders geeignet erwies sich die Kombination des Sedativums Stresnil^R (= Neuroleptikum aus der Reihe der α -Butyrophenone Fa. Janssen GmbH Düsseldorf) und des Hypnotikums Hypnodil^R (= Imidazolderivat, Fa. Janssen GmbH Düsseldorf). Bei allen Operationen waren wir bestrebt, zunächst den Herzvorhofkatheter zu implantieren, was technisch am einfachsten war. Über diesen Katheter konnte dann wenn nötig, Narkotikum nachinjiziert werden.

Meist erholten sich die Tiere nach den schweren operativen Eingriffen (Laparatomie zur Implantation des Pfortaderkatheters) relativ rasch. Zur Infektionprophylaxe bzw. antibiotischen Therapie erhielten die Tiere post operationem

1 Mega Penicillin i.m. oder

1 Amp. Reverin^R i.v. pro Tag.

Post operationem verendeten zwei Tiere, ohne daß wir sie für Versuchszwecke gebrauchen konnten.

Diese und die bereits oben beschriebenen Ausfälle sind der Grund dafür, daß wir von insgesamt 14 zur Verfügung stehenden Tieren schließlich nur 6 in unser Versuchsprogramm nehmen konnten.

Auf die Dauer gesehen waren lokale Schmierinfektionen entlang der Katheterverläufe nicht zu vermeiden. Ebenso mußten wir häufige Infektionen der Atemwege bekämpfen. Es zeigte sich, daß bei vielen Tieren nach erfolgreichen Operationen und mehreren Infusionsversuchen, die doch eine erhebliche unphysiologische Belastung darstellten, die natürlichen Abwehrkräfte rasch erlahmten. Eine (später bei der Obduktion konstatierte) Bronchopneumonie führte nicht selten zum Tode. Das bedeutete immer wieder eine Unterbrechung des Versuchsprogrammes, da wir zu Beginn aus räumlichen Gründen nur zwei Versuchstiere gleichzeitig halten konnten und neue geeignete Tiere meist nicht sofort zur Verfügung standen.

Insgesamt läßt sich sagen, daß die Bereitstellung der Tiere für unsere Versuche oft mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden war, die zwar im Lauf der Zeit durch bessere Operationstechnik, günstigere Räumlichkeiten und größere Routine abnahmen, aber in die Bewertung der gesamten Versuche als Unsicherheitsfaktor eingehen.

2.2. Vorbedingungen für die einzelnen Versuche

2.2.1. Körperliche Verfassung der Versuchstiere.

Das Versuchstier mußte zu Beginn des Experiments 12 Stunden nüchtern und durfte nicht sediert sein. Schwächung durch Infektion sollte nach Möglichkeit ausgeschlossen sein. Außerdem sollten während der Versuche nur die dem Tier vertrauten Personen anwesend sein, wie alles zu vermeiden war, was die Tiere während des Versuchs erschrecken könnte. Vor den einzelnen Versuchen wurden die Tiere regelmäßig gewogen.

2.2.2. Katheterversorgung in den versuchsfreien Intervallen.

Die Durchgängigkeit der Katheter war für alle Versuche eine entscheidende Voraussetzung. Es war somit unerläßlich, die Katheter auch in den versuchsfreien Intervallen zu versorgen. Die intravasalen Dauerkatheter waren im Gegensatz zum intragastralen Katheter durch Thrombenbildung an ihrem in der Blutbahn liegenden Ende besonders gefährdet. Bei letzterem genügte eine tägliche Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung. Die anderen drei intravasalen Katheter wurden nach der Spülung und der Prüfung auf ihre Durchgängigkeit, d. h., ob aus ihnen Blut aspiriert werden konnte, in ihrer ganzen Länge mit Heparin-

lösung gefüllt. War keine Blutaspiration möglich, so gelang es oftmals, den Katheter durch Manipulation wieder durchgängig zu machen. In diesem Fall war die Verschlusursache wahrscheinlich nur ein zu enger Kontakt des Katheterlumens mit dem Gefäßendothel. Bei Aspiration kam es dann vermutlich durch Sogwirkung zum Verschluß des Katheters.

Eine andere Verschlusursache war die Thrombosierung am gefäßständigen Ende des Katheters. Trotz Pflege war dies leider anfangs relativ häufig der Fall und führte dann zu den bereits erwähnten Schwierigkeiten bei der Versuchsdurchführung. Nur selten führten die Thromben zum totalen Verschluß. Wie Röntgenaufnahmen und Obduktion verendeter Tiere ergaben, hatten die Thromben meist ventilartigen Charakter, d. h. man konnte zwar mühelos Flüssigkeit injizieren aber kein Blut entnehmen.

Angesichts des doch häufigen Katheterverschlusses durch Thrombenantrieben wir später durch ständige Cumarinisierung der Versuchstiere Thromboseprophylaxe. Da orale Verfütterung von Marcumar^R am Widerstand der Versuchstiere scheiterte, gaben wir gelöstes Marcumar^R direkt in den intragastralen Katheter. Eine tägliche Menge von einer

Tablette Marcumar^R (= 3 mg 3- (1 Phenyl-propyl) -4-hydroxy-cumarin), unter dauernder Kontrolle der Prothrombinzeit, erwies sich für die Thrombenprophylaxe als ausreichend. Bedrohliche Blutungen durch die Cumarinisierung konnten wir nicht feststellen. Bei gleichzeitiger Gabe von Marcumar^R wurden die Katheter nicht mit Heparinlösung sondern mit Natriumcitratlösung aufgefüllt.

2.3. Versuchsanordnung und Versuchablauf

2.3.1. Ruhigstellung der Tiere während des Versuchs.

Da die Tiere unterschiedlich lebhaft waren, und nicht jedes Tier während des Versuchs stillhielt, mußten auch hier konstante Versuchsbedingungen geschaffen werden. Es wurde für die Tiere eine spezielle Hängematte angefertigt, in der die Tiere so aufgehängt wurden, daß sie zwar mit allen 4 Läufen auf dem Boden stehen konnten, ihre Bewegungsfreiheit jedoch soweit wie nötig eingeschränkt war.

2.3.2. Infusionstechnik

Für unsere Versuchsreihe verwendeten wir Glucoselösungen verschiedener Konzentrationen und zwar

5 %ige, 10 %ige, und in einigen Fällen auch 2,5-%ige Glucoselösungen. Um exakte Infusionsmengen pro Zeiteinheit und damit vergleichbare Resultate zu erhalten, bedienten wir uns einer Havard-Infusionspumpe (Havard Apparates Company, Ing. Dover/Massachusetts USA). Die infundierten Glucosemengen lagen bei allen Versuchen zwischen 0,5 g und 2 g pro kg Körpergewicht und Stunde. Wog ein Versuchstier also 50 kg, so wurden ihm bei einer Infusionsrate von 0,5 g/kg KG/Stunde 25 g Glucose infundiert. Je nach Konzentration der verwendeten Glucoselösung varrierte natürlich die insgesamt zugeführte Flüssigkeitsmenge. Infundiert wurden in der Regel pro Versuchstag nur in einen der vier Dauerkatheter, also entweder intracardial, intracaval, intraportal oder intragastral. In einem Fall infundierten wir gleichzeitig intragastral und intracardial. Die Versuchsdauer betrug im allgemeinen 5 - 7 Stunden. Bei Verwendung von 2,5 %iger Glucoselösung beschränkten wir uns auf einen Zeitraum von 3 - 4 Stunden, um eine übermäßige Herz-Kreislaufbelastung der Versuchstiere durch die hohe Flüssigkeitszufuhr zu vermeiden.

2.3.3. Blutentnahme und intraexperimentelle Katheterversorgung.

Zur Bestimmung des Nüchternblutzuckerspiegels wurde dem Versuchstier vor Beginn der Infusion Blut aus einem intravasalen Katheter entnommen. Die weiteren Blutentnahmen während des Versuches und nach Absetzen der Infusion erfolgten in halbstündigen Abständen aus der vena cava inferior bzw. der vena portae bei intragastraler oder intracardialer Infusion, bei intraportaler Infusion entsprechende Blutentnahme aus dem Cavakatheter bzw. Herzkatheter. In einigen Fällen entnahmen wir zu Beginn in 5-minütigen Intervallen Blut. Von den jeweiligen Blutproben wurden 0,1 ml entnommen, mit 1 ml Uranylacetat versetzt und sofort zentrifugiert. Der glucosehaltige, eiweißfreie Überstand war das eigentliche Untersuchungsmaterial.

Nach jeder Blutentnahme wurden die Katheter mit isotoner NaCl-Lösung durchgespült und mit einem Gemisch aus Liquemin^R (gl. Heparin) und destilliertem Wasser (Verhältnis 2 zu 8) aufgefüllt (entsprechend ihrer Länge), um Thrombenbildung innerhalb des Katheters bzw. an seinem im Gefäßlumen liegenden Ende zu vermeiden.

In einigen Fällen gelang es trotz aller Vorsichtsmaßnahmen nicht, den Blutentnahmekatheter während des ganzen Versuches durchgängig zu halten. Dann mußte entweder der Versuch abgebrochen werden oder man wich bei ähnlicher Blutzusammensetzung wie in der vena cava inferior und dem rechten Herzvorhof auf den jeweils durchgängigen Katheter aus.

2.3.4. Uringewinnung während des Versuches

Bei den ersten Versuchstieren handelte es sich ausschließlich um männliche kastrierte Miniaturschweine. Für die Durchführung des Versuches wäre eine halbstündige Urinentnahme aus der Blase der Tiere während des Experiments (entsprechend den Blutentnahmen) wünschenswert gewesen. Eine Katheterisierung der männlichen Tiere war aber wegen der diesen Tieren eigentümlichen Lage der Urethra (spiralenförmig) sehr schwierig und für das einzelne Experiment nicht durchführbar. Eine Urinentnahme in halbstündigen Zeitintervallen war deshalb nicht möglich. Wir mußten uns darauf beschränken, den Urin jeweils zum Zeitpunkt des natürlichen Abgangs in seiner gesamten Menge aufzufangen. Erleichtert wurde dies durch die Tatsache, daß die Tiere kurz

vor Ablassen des Urins in der Hängematte sehr unruhig wurden. So konnte in den meisten Fällen der gesamte während eines Versuches abgelassene Urin gesammelt werden.

Die beiden letzten Versuchstiere waren Weibchen. Zwar war es wesentlich einfacher, sie mit Hilfe eines Spekulum zu katheterisieren, doch wurden sie dabei so unruhig, daß es entweder zu teilweise erheblichen Verletzungen kam oder eine Fixierung des Katheters während des Versuchs nicht möglich war. Wegen dieser offensichtlichen Stresssituation verzichteten wir schließlich auch bei den weiblichen Versuchstieren auf einen Blasen-katheter und versuchten eine Urinsammlung wie bei den männlichen Versuchstieren, was aber zu meist mißglückte.

Bei späteren Versuchen am Miniaturschwein ging man daher dazu über, im Bedarfsfalle auch Blasen-katheter zu legen (23).

2.4. Bestimmung der Glucosekonzentration

2.4.1. Glucose im Blut

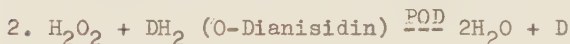
Die Blutzuckerbestimmung erfolgte nach dem Farb-

test der Firma Boehringer und Söhne Mannheim.
Im Prinzip handelt es sich dabei um den quantitativen Nachweis von Glucose mit Hilfe einer enzymatischen Reaktion (38):

Das spezifische Enzym Glucoseoxydase (GOD) katalysiert die Oxydation von D-Glucose zu Gluconolacton, das in wässriger Lösung in Gluconsäure unter Bildung von H_2O_2 übergeht.



Das entstandene Wasserstoffperoxyd dehydriert in Gegenwart des Katalysators Peroxydase (POD) den Wasserstoffdonator O-Dianisidin (DH_2) unter Bildung eines rotbraunen Farbstoffes (D) und H_2O .

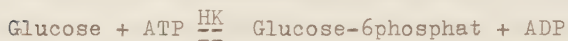


Die entstandene Menge des Farbstoffes bzw. die Farbintensität der Lösung ist proportional der Glucose-Konzentration und wird bei einer Wellenlänge zwischen 430 und 480 nm mit dem Eppendorff-photometer erfaßt.

In einigen Fällen erfolgte die Blutzuckerbestimmung auch nach dem UV-Test von Boehringer, dessen Prinzip im nächsten Abschnitt besprochen wird, da wir ihn auch zur Ermittlung von Glucose im Urin benutzten.

2.4.2. Glucose im Urin

Wie bereits erwähnt erfolgte die Glucosebestimmung im Urin mit Hilfe des UV-Tests der Firma C.F. Boehringer und Söhne GmbH Mannheim (38). Dem Prinzip nach handelt es sich wieder um eine enzymatische Reaktion: Glucose wird unter der Katalyse des Enzyms Hexokinase durch ATP zu Glucose-6-phosphat phosphoryliert.



Glucose-6-phosphat wird in einer weiteren Reaktion in Gegenwart von NADP in 6-Phosphogluconat (6-PG) übergeführt. Als Katalysator wirkt hier Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase.



Die dabei entstehende NADPH-Menge ist G-6-P äquivalent und kann aufgrund ihrer Absorption bei 340 bzw. 366 nm photometrisch erfaßt werden.

Mit beiden kurz angeführten Methoden ist eine weitgehend spezifische Bestimmung der Glucose im Blut bzw. Urin möglich.

3. Ergebnisse

Wie bereits berichtet, teilten wir unsere Versuche in zwei Gruppen ein, nämlich die der parenteralen und die der enteralen Infusionsform. Bei einem Experiment infundierten wir gleichzeitig intravenös und intragastral.

3.1. Parenterale kontinuierliche Glucoseinfusionen.

Wir führten in dieser Gruppe Versuche an insgesamt 4 männlichen, kastrierten Versuchstieren (Nr. II, V, VI, XIV) durch, die ein Gewicht zwischen 43,0 kg und 73,7 kg hatten (Durchschnittswert = 60,7 kg). Wir infundierten sowohl intraportal (n = 8), intracardial (n = 4) und in einem Fall intracaval, um auch mögliche Einflüsse der Leberpassage auf den Glucose Spiegel zu erfassen. Wir verwendeten dabei 5- und 10 %ige Glucoselösungen. Die Zufuhrdaten lagen zwischen 0,5 und 1,5 g/kg KG/Stunde.

Zur Glucoseausscheidung während aller parenteralen Versuche sei gesagt, daß in 12 von 13 Fällen ein Auffangen des Urins möglich war. Wiederum in 11 von diesen 12 Versuchen konnte der letzte Spontanurin zwischen 7 und 45 Minuten nach Infusionsende gewonnen werden. Damit ist eine, wenn

auch vorsichtige Beurteilung der Glucoseverwertung und der Flüssigkeitsbilanz möglich.

Im folgenden teilen wir alle parenteralen Infusionsversuche nach der Größe der Zufuhr rate ein.

3.1.1. Ergebnisse der Untergruppe a): Zufuhr rate 0,5 g/kg KG/Stunde

Bei den Versuchen der Untergruppe a) lag die Infusionsgeschwindigkeit bei 0,5 g/kg KG/Stunde einer 5 %igen Glucoselösung. Von ursprünglich sechs Versuchen dieser Art waren aus technischen Gründen nur drei verwertbar. Die Versuche wurden an zwei Tieren (Nr. II 2x, Nr. V 1x) vorgenommen. Das Gewicht der beiden Tiere betrug 59 und 61,5 kg. Die Applikationsart war in zwei Fällen intraportal, in einem Fall intracardial. In Abb. 1 sind der intracardiale und intraportale Versuch, beide an ein und demselben Tier vorgenommen, dargestellt. Es lassen sich dabei keine signifikant unterschiedlichen Verhaltensweisen im Kurvenverlauf feststellen. Wir haben daher alle drei Versuche zusammengefaßt und die mittleren Blutzuckerspiegel zu den jeweiligen Zeitpunkten dargestellt (Abb. 2). Die Mittelwertskurve zeigt einen geringfügigen Anstieg der Glucose im Blut von einem

mittleren Nüchternwert von 61 mg/100ml (Einzelwerte zwischen 52 und 66 mg/100ml) auf 76 mg/100ml (Einzelwerte 68 - 81 mg/100ml) in den ersten 30 Minuten, dem ein "steady state" bis zur 240. Minute folgte, dessen durchschnittlicher Wert bei 75 mg/100ml (Werte der einzelnen Kurven zwischen 68 und 79 mg/100ml) lag. Von der 240. Minute an stieg die Kurve nochmals etwas an und zwar auf 87 mg/100ml (Einzelwerte 70 - 98 mg/100ml) zum Zeitpunkt des Infusionsendes. Der eine halbe Stunde nach Versuchsende bestimmte Blutzuckerwert betrug im Durchschnitt 67 mg/100ml (Einzelwerte 50 - 86 mg/100ml) und lag damit nahe dem Nüchternwert.

Da wie oben beschrieben, der Urin nur bei Spontanabgang gesammelt werden konnte, mußten wir uns darauf beschränken, die Glucose-Verwertung entsprechend der während des Versuchs erfolgten Gesamtzufuhr bzw. Gesamtausscheidung zu bestimmen. Tab. II stellt Glucoseutilisation und Flüssigkeitsbilanz dar. Bei der Gesamtausscheidung sind die Zeitpunkte angegeben, zu denen während des Versuchs der letzte Spontanurin aufgefangen wurde. In einem Fall wurde der letzte Urin bereits in der 240. Minute gewonnen, d.h. 1 Stunde vor Infusionsende.

3.1.2. Ergebnisse der Untergruppe b): Zufuhr rate 1,0 g/kg KG/Stunde

In dieser Untergruppe untersuchten wir den Einfluß einer Zufuhr rate von 1,0 g/kg KG/Stunde auf die Höhe des Blut-Glucosespiegels. Wir führten insgesamt 4 Versuche an 3 verschiedenen Schweinen mit einem Körpergewicht zwischen 43 kg und 61,5 kg durch. Wir infundierten dabei sowohl 5- als auch 10 %ige Glucoselösung. Die Infusionen erfolgten intraportal (n= 2), intracardial (n = 1) und intracaval (n = 1). Die Versuchsdauer betrug bei Verwendung von 5 %iger Glucoselösung wieder 5 Stunden und bei 10 %iger Glucoselösung wegen der geringeren Flüssigkeitsmenge bzw. Kreislaufbelastung 6 Stunden.

Bei zwei Versuchen (Nr. 20, 21, 5 %ige Glucoselösung) haben wir zusätzlich in der ersten halben Stunde alle 5 Minuten eine Blutprobe entnommen, um etwaige initiale Spitzen des Blutzuckerspiegels nach Infusionsbeginn frühzeitig erfassen zu können. Für diese beiden Versuche haben wir an Schwein Nr. XIV einmal die intraportale und einmal die intracavale Infusionsart gewählt (Abb. 3). Da wir auch hier keine wesentlichen Unterschiede im Verhalten des Blut-Glucosespiegels feststellen konnten, haben wir für beide Fälle eine Mittelwerts-

kurve bestimmt und sie den durchschnittlichen Blutzuckerwerten bei einer Zufuhr von 1,0 g/kg KG/Stunde einer 10 %igen Glucoselösung gegenübergestellt.

Abb. 4 zeigt beide Mittelwertskurven. Dabei läßt sich in beiden Fällen nach durchschnittlichen Nüchternwerten von 74 bzw. 72 mg/100ml ein initialer Blutzuckeranstieg erkennen. In den beiden Versuchen, in denen wir anfänglich alle 5 Minuten Blut entnahmen, konnten wir bereits 15 Minuten nach Infusionsbeginn, einen deutlichen Anstieg auf durchschnittlich 167 mg/100ml Einzelwerte 163 und 170 mg/100ml feststellen, in den beiden anderen Versuchen lag der initiale Blutzuckergipfel bei durchschnittlich 144 mg/100ml in der 30. Minute (Einzelwerte 146 und 141 mg/100ml. Nach dem anfänglichen Anstieg des Blutzuckerspiegels stellen wir einen Abfall auf etwa 100 mg/100ml und im folgenden einen relativen Gleichgewichtszustand bis zur 300. bzw. 360. Minute fest. In keinem Einzelfall erreichten die folgenden Werte die initialen Gipfel. In allen vier Versuchen fielen die Blutzuckerwerte eine halbe Stunde nach Infusionsende auf ca 44 mg/100ml unter den durchschnittlichen

Nüchternwert von 73 mg/100ml. Hypoglykämische Zustände konnten wir jedoch bei keinem der Tiere feststellen.

Abb. 5 zeigt die Mittelwertkurve für alle 4 Versuche bei einer Zufuhr rate von 1,0 g/kg KG/ Stunde bis zur 300. Minute. Bei 3 von 4 Versuchen konnte der gesamte Spontanurin jeweils über das Infusionsende hinaus aufgefangen werden. Die Gesamtglucoseutilisation errechnet sich wiederum aus der insgesamt zugeführten bzw. ausgeschiedenen Glucosemenge. Tab. III gibt die Daten der einzelnen Infusionen wieder. Die Glucoseverwertung betrug für die gesamte Infusionsdauer nahe zu 100 %.

3.1.3. Ergebnisse der Untergruppe c): Zufuhr rate 1,5 g/kg KG/Stunde

In 6 Versuchen an 3 Versuchstieren (Nr. II, V, VI) infundierten wir 10 %ige Glucoselösung mit einer Geschwindigkeit von 1,5 g/kg/Stunde. Die Infusionen erfolgten intraportal (n = 4) und intracardial (n = 2). In allen Fällen wurden die Blutproben aus der Vena cava inferior entnommen, in einem Fall bei intracardialer Infusion gleichzeitig aus der Vena portae. Dieser Versuch wird einzeln besprochen.

Die übrigen 5 Versuche dauerten in 3 Fällen 6 Stunden und in zwei Fällen 7 Stunden. Das Gewicht der Tiere lag bei allen Versuchen zwischen 43 kg und 73,7 kg.

Die Höhe der erzielten Blutzuckerspiegel zu den einzelnen Zeitpunkten, waren bei den einzelnen Schweinen sehr unterschiedlich, aber unabhängig von der Infusionsart (intraportal bzw. intracardial). In Abb. 6 sind alle Kurven einzeln und in Abb. 7 die Mittelwertskurve dargestellt. Von einem Durchschnittsnüchternwert von 70 mg/100ml (Einzelwerte 49 - 95 mg/100ml) stiegen die Blutzuckerwerte entsprechend der hohen Zufuhr rate in den ersten 60 Minuten auf Werte zwischen 226 und 344 mg/100ml an. Daraus resultierte ein mittlerer Anstieg von 289 mg/100ml. Der nachfolgende Abfall fiel weniger deutlich aus und war zumeist nach 180 Minuten beendet. Zu diesem Zeitpunkt betrug der mittlere Wert 260 mg/100ml (Einzelwerte 202 - 320 mg/100ml). In einem Versuch fiel der Blutzuckerspiegel relativ stetig bis zur 330. Minute auf 108 mg/100ml ab, um 30 Minuten später zum Versuchsende wieder auf 151 mg/100ml zu klettern. Wir sehen, daß bei Zufuhr rates von 1,5 g/kg/Stunde kein

länger anhaltender konstanter Blutzuckerspiegel zu erreichen war. Das Verhalten der einzelnen Kurven war doch sehr unterschiedlich, wenn auch nach der 180. Minute bis zum jeweiligen Infusionsende innerhalb der Einzelkurven "nur" noch Schwankungen der Einzelwerte zwischen 34 und 79 mg/100ml zu verzeichnen waren, was im Durchschnitt 57 mg/100ml bedeutete.

Die Mittelwertskurve für alle fünf Versuche bis zur 330. Minute läßt allerdings ein Einpendeln des Blutzuckerspiegels auf einen annähernden Gleichgewichtszustand nach 120 Minuten erkennen.

Allen 5 Versuchen war eine halbe Stunde nach Versuchsende ein deutlicher Blutzuckerabfall gemeinsam. Die Werte lagen dabei in zwei Fällen um bzw. unter dem Nüchternwert. In zwei weiteren Versuchen, in denen allerdings der Gesamtkurvenverlauf höhere Einzelwerte zeigte, liegen sie noch deutlich über dem Nüchternwert und zwar im Durchschnitt um 39 mg/100ml. In einem Fall (V_6) war eine halbe Stunde nach Versuchsende wegen Katheterverschlusses keine Blutabnahme mehr möglich.

Während aller fünf Versuche konnten wir wiederum den gesamten Spontanurin auffangen und somit

gewisse Rückschlüsse auf die Glucoseverwertung ziehen. In Tab. IV sind die Daten der einzelnen Versuche angegeben. Daraus ist zu entnehmen, daß die Glucoseverwertung bei den einzelnen Versuchen sehr unterschiedlich war. Im Durchschnitt betrug sie 89,55 % (Einzelwerte zwischen 85,75 % und 95,53 %). Da wir auf den Spontanurin zu den jeweiligen Zeiten angewiesen waren, konnten wir auch keine direkte Beziehung zwischen pro Zeiteinheit zugeführten bzw. ausgeschiedenen Glucosemengen herstellen. Wir beschränken uns daher auf die Darstellung der kumulierten Glucoseverwertung (Abb. 8), die sich aus der bis zum jeweiligen Miktionszeitpunkt zugeführten und ausgeschiedenen Glucosemenge errechnet. Dabei zeigt sich bei drei Versuchen ein annähernd gleicher Kurvenverlauf, allerdings auf verschiedenen Plateaus. Die Schwankungen innerhalb der Einzelkurven sind nicht sehr ausgeprägt (Versuche: 6, 7, 9). Die Differenz zwischen der jeweils höchsten und niedrigsten kumulierten Glucoseverwertung in % beträgt zwischen 1,1 und 2,1 %.

Bei 2 weiteren Versuchen (Versuch 8 und 10), die beide an dem gleichen Schwein (Nr. V) durchgeführt wurden, bestand anfänglich noch eine sehr

hohe kumulierte Glucoseverwertung nach 185 bzw. 190 Minuten von ca 97 %. Sie fiel jedesmal sehr stark ab und zwar auf Werte von 83,2 bzw. 86,5 % kurz nach Versuchsende. In beiden Fällen konnten wir im Verhalten der Blutzuckerspiegel allerdings auch sehr hohe Einzelwerte bzw. einen deutlichen Anstieg nach der 180. Minute auf Werte über 300 mg/100ml bis Versuchsende feststellen (Abb. 8). Auch in den Versuchen 6, 7, 9 kann man eine Beziehung zwischen dem Verhalten des Glucosespiegels und der kumulierten Glucoseverwertung erkennen. In Abb. 9 sind für einen Versuch beide Kurven aufgetragen.

In einem weiteren Versuch der Untergruppe c) haben wir 1,5 g/kg KG/Stunde intracardial infundiert und bis zur 270. Minute gleichzeitig Blutzuckerproben aus der Vena cava inferior und der Vena portae entnommen. Abb. 10 stellt das Verhalten der Glucosekonzentration in beiden Gefäßen zu den jeweiligen Zeitpunkten dar. Von einem durchschnittlichen Nüchternwert von 71,5 mg/100ml (Einzelwerte 74 und 69 mg/100ml) steigt der Blutzuckerspiegel in beiden Gefäßen bis zur 210. Minute auf einen mittleren Wert von 385 mg/100ml (Einzelwerte 375 und 395 mg/100ml) an.

Die Unterschiede zwischen beiden Glucosekonzentrationen zu den jeweiligen Zeitpunkten betrugen im Durchschnitt 27 mg/100ml und waren angesichts der Höhe der Kurven unbedeutend. Der Cavakatheter war nach der 270. Minute nicht mehr durchgängig.

In der Pfortader lag bis zum Versuchsende nach 7 Stunden der Blutzuckerspiegel durchschnittlich bei 376 mg/100ml (Einzelwerte 347 - 385 mg/100ml).

In gleicher Abb. ist die kumulierte Glucoseverwertung zu diesem Versuch aufgezeichnet. Auch hier zeigt sich, daß einer anfangs noch günstigen Verwertung von 93,4 % bis zur 80. Minute ein steiler Abfall der Utilisation bis zum Versuchsende folgt. Die Flüssigkeitsbilanz war mit 90 Vol % in diesem Versuch besonders ausgeglichen.

3.2. Intragastrale Infusionen

In dieser Versuchsreihe untersuchten wir den Einfluß von Glucose auf den Blutzuckerspiegel bei enteraler kontinuierlicher Zufuhr. Wir arbeiteten mit 2,5 %igen, 5 %igen und 10 %igen Glucoselösungen und infundierten jeweils zwischen 1 und 1,5 g/kg KG/Stunde. Insgesamt führten wir 11 Versuche an 4 verschiedenen Versuchstieren durch. Die Tiere

wogen zwischen 31 kg und 78,8 kg. Urin konnte nicht in allen Fällen gesammelt werden, da zwei Tiere weiblich waren. In einem dieser Versuche infundierten wir über einen längeren Zeitraum gleichzeitig enteral und parenteral.

Die Infusionsdauer lag zwischen 3 Stunden (bei 2,5 % Glucoselösung) und 7 Stunden.

Im folgenden teilen wir die Versuche wieder nach Infusionsgeschwindigkeiten ein. Der kombinierte (parenteral und enteral) Infusionsversuch wird einzeln aufgeführt.

3.2.1. Ergebnisse der Untergruppe d): Zufuhr rate 1,0 g/kg KG/Stunde

In dieser Reihe infundierten wir bei einer Zufuhr rate von 1,0 g/kg KG/Stunde in zwei Fällen 10 % ige Glucoselösung. Die Infusionsdauer bei der 2,5 - %igen Glucoselösung betrug wegen der hohen pro Zeiteinheit zugeführten Flüssigkeitsmenge und der dabei zu erwartenden Herzkreislaufbelastung nur 3 Stunden. Drei Versuche mit jeweils 2,5 %iger und 10 %iger Glucoselösung konnten an demselben Tier durchgeführt werden (Tier Nr. XIV). Hier wurde die Blutzuckerkonzentration zu Versuchs-

beginn alle 5 Minuten bestimmt. In diesen drei Fällen konnten wir den Spontanurin während des gesamten Versuches auffangen; in Versuch Nr. 12 ließ das Tier trotz einer zugeführten Flüssigkeitsmenge von 4785 ml keinen Urin.

In Abb. 11 sind die Blutzuckerspiegel der 2 Versuche mit 10 %iger Glucoselösung einzeln aufgetragen.

Vergleichen wir die beiden Versuche, bei denen 10 %ige Glucose verwendet wurde, so zeigt sich, daß nach einem Nüchternblutzucker von 67 bzw. 68 mg/100ml in beiden Fällen bis zur 120. bzw. 180. Minute ein leichter Anstieg der Glucosekonzentration auf einen Wert von 98 bzw. 113 mg/100ml erfolgte. Bei jeweils 5 minütiger Blutentnahme in der ersten halben Stunde konnten wir allerdings in einem Fall einen Anstieg bereits nach 5 Minuten auf 130 mg/100ml feststellen, dem nach weiteren 5 Minuten ein ebenso deutlicher Abfall auf den Nüchternwert folgte.

Beide Kurven zeigen im weiteren Verlauf keine größeren Schwankungen bis Versuchsende, wo die Blutglucosewerte 120 bzw. 102 mg/100ml betrugen.

Die nach einer halben Stunde nach Infusionsende ermittelten Blutzuckerkonzentrationen lagen mit 103 bzw. 80 mg/100ml über den Nüchternwerten.

Bei der Zufuhr von 2,5 bzw. 5 %iger Glucoselösung (Abb. 12) zeigte sich in beiden Fällen ein initialer Anstieg in den ersten 30 Minuten auf 106 bzw 124 mg/100ml (Nüchternwert 76 mg/100ml). Nach weiteren 30 Minuten wurde ein gleichgewichtsähnlicher Zustand erreicht, der bis zur 180. Minute anhielt. Dabei lagen die Durchschnittswerte für 2,5 %ige Glucose bei 106 mg/100ml und für 5 %ige etwas niedriger bei 96 mg/100ml. Zu diesem Zeitpunkt wurde der Versuch mit 2,5 %iger Glucose beendet. Alle drei jeweils halbstündlich nach Versuchsende entnommenen Proben zeigen Werte im Bereich des Nüchternblutzuckerspiegels.

Die Infusionen mit 5 %iger Glucose wurde noch über 3 Stunden fortgesetzt, und wir fanden hier ein kontinuierliches Ansteigen des Blutzuckers auf einen Wert von 126 mg/100ml bei Versuchsende. Die nachfolgenden Glucosekonzentrationen lagen deutlich über dem Nüchternwert.

In Tab. V sind die für die einzelnen Versuche ermittelten Flüssigkeits- und Glucosebilanzen wiedergegeben. Sie zeigt, daß in dem jeweiligen Versuchszeitraum nahezu keine Glucose über die Niere ausgeschieden wurde. Bei Zufuhr 10 %iger Glucose wurden bis Versuchsende nur 32 % der zugeführten Flüssigkeitsmenge wieder ausgeschieden, bei Verwendung 2,5 %iger Glucose waren es bereits 65 %.

3.2.2. Ergebnisse der Untergruppe d): Zufuhr rate 1,5 g/kg KG/Stunde

Wir führten in dieser Gruppe 6 Versuche an 3 Versuchstieren (Nr. V, VII und VIII) durch. Die Zufuhr rate betrug 1,5 g/kg KG/Stunde. Wir verwendeten in drei Fällen 10 %ige Glucoselösung in zwei Fällen 5 %ige und in einem Fall 2,5 %ige. Im letzten Versuch betrug die Infusionsdauer wieder nur 3,5 Stunden.

Abb. 13 zeigt die Mittelwertskurve von 3 Versuchen mit 10 %iger Glucose an demselben Tier. Danach zeigte sich in den ersten 30 Minuten ein Anstieg auf durchschnittlich 100 mg/100ml, ausgehend von einem durchschnittlichen Nüchternwert von 67 mg/100ml. Einem Abfall in den nächsten 60 Minuten auf 83 mg/100ml folgte ein stetiger, wenn auch lang-

samer Anstieg auf einen Durchschnittswert von 111mg/100ml nach 390 Minuten. 30 Minuten nach Versuchsende konnten wir einen weiteren Anstieg auf durchschnittlich 121 mg/100ml (Einzelwerte 122 - 133 mg/100ml) feststellen.

Die über die Niere ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge betrug zwischen 8,5 und 15 Vol % der insgesamt zugeführten Wassermenge.(Tab. VI).

In keinem Fall konnte eine über das physiologische Maß hinausgehende Glucosurie festgestellt werden.

In Abb. 14 sind die Blutzuckerkurven zweier Versuche an demselben Tier dargestellt. Bei gleicher Zufuhr rate (1,5 g/kg KG/Stunde einer 5 %igen Glucoselösung) bestimmten wir in einem Fall die Glucosekonzentrationen in der vena portae, im anderen die in der Vena cava inferior. Dabei registrierten wir in der Vena portae wesentlich höhere Glucosekonzentrationen als in der Vena cava inferior. Die Blutzuckerspiegel lagen in der Vena portae in der Zeit von der 30. Minute nach Infusionsbeginn bis zum Infusionsende (420. Minute) durchschnittlich um 165 mg/100ml über denen in der Vena cava inferior. Eine halbe Stunde nach Versuchsende war in

der Vena portae kein wesentlicher Abfall des Glucosespiegels zu verzeichnen; in der Vcava inferior stieg jedoch die Glucosekonzentration bis zur 450. Minute zunächst wieder an, um dann bis zur 510. Minute auf die Höhe des Nüchternwertes abzufallen. Nach weiteren 30 Minuten war ein erneuter Anstieg auf 117 mg/100ml zu verzeichnen. Bei der Zufuhr von 5 %iger Glucoselösung zeigte sich eine günstigere Flüssigkeitsbilanz und zwar durchschnittlich von 33,5 % (Einzelwerte 32 und 35 %). In beiden Fällen war wiederum, trotz der hohen Werte in der Pfortader, keine nennenswerte Glucosurie festzustellen (Tab. VII).

An einem Tier (Nr. VIII) infundierten wir über einen längeren Zeitraum gleichzeitig intracardial und intragastral (Abb. 15). Wir begannen zunächst mit der parenteralen Zufuhr von 1,5 g/kg/Stunde einer 10 %igen Glucoselösung. Dabei stellten wir zunächst, wie erwartet, einen steilen Anstieg der Blutglucosekonzentration auf einen Höchstwert von 250 mg/100ml 150 Minuten nach Versuchsbeginn fest. Nach weiteren 30 Minuten begannen wir mit der oralen Belastung und verwendeten dabei 5 %ige Glucoselösung, um die

nachteilige Wirkung der Hyperosmolarität auf die Resorption zu vermeiden. Da uns keine zweite Infusionspumpe zur Verfügung stand, mußten wir uns bei der enteralen Zufuhr hilfsweise mit einer Tropfinfusion begnügen. Die nach Versuchsende genau errechnete Infusionsgeschwindigkeit betrug 1,24 g/kg/Stunde. Abb. 15) zeigt nach Beginn der oralen kontinuierlichen Belastung zunächst ein geringfügiges Absacken der Glucosekonzentration und anschließend einen kontinuierlichen Anstieg auf 350 mg/100ml 30 Minuten vor Versuchsende, wo die Blutzuckerkonzentration mit 347 mg/100ml ebenfalls sehr hoch lag. Urin konnte in diesem Fall nicht aufgefangen werden, da es sich um ein weibliches Tier handelte. Abb. 16 stellt einen letzten intragastralen Infusionsversuch dar. Wir infundierten hier 1,5 g/kg/Stunde 2,5 %ige Glucoselösung, und erzielten im wesentlichen ein gleiches Ergebnis, wie es sich schon bei einer Zufuhr rate von 1,0 g/kg/Stunde einer 2,5 %igen Lösung beschrieben wurde (der Kurvenverlauf ist zum Vergleich nochmals in Abb. 16 dargestellt).

4. Diskussion

Der Zweck unserer Versuche an Miniarutschweinen bestand in der Prüfung folgender Fragen:

1. Bestehen auch in der Glucoseverwertung Ähnlichkeiten zwischen Mensch und Miniaturschwein wie bei anderen Stoffwechselabläufen?
2. Wird auch beim Miniaturschwein Glucose bei parenteraler Zufuhr anders verwertet als bei enteraler?

Um beweiskräftige Aussagen treffen zu können, mußten ähnlich wie beim Menschen folgende Versuchsbedingungen vorausgesetzt werden:

1. weitgehende Streßfreiheit während der Versuche;
2. Dosierung in Relation zum Körpergewicht und konstante Infusionsgeschwindigkeiten;
3. die Tiere mußten soweit erkennbar stoffwechselgesund sein;
4. die Infusion sollte nach Möglichkeit über einen längeren Zeitraum gehen.

Unkalkulierbare Größen bei unseren Versuchen waren:

1. der nicht völlig zu eliminierende Faktor

"Streß", der durch die wiederholten operativen Eingriffe und die unphysiologisch langdauernde enterale und parenterale Belastung gegeben war,

2. bei den enteralen Versuchen, die bereits erwähnte Verzögerung der Magenentleerung, die wir andererseits aus physiologischen Gründen nicht umgehen wollten,
3. die technisch mangelhafte Uringewinnung.

Bei unseren Versuchen beschäftigten wir uns ausschließlich mit dem Einfluß kontinuierlich zugeführter Glucose auf den Blutzuckerspiegel. Die Erfassung des reaktiven Insulinverhaltens, dessen Kenntnis auch für uns von großer Bedeutung gewesen wäre, war späteren Untersuchungen an Miniaturschweinen vorbehalten (31, 39).

Im folgenden werden die Ergebnisse der enteralen und parenteralen Infusionsversuche zunächst getrennt diskutiert und mit ähnlichen Versuchen am Menschen verglichen. Anschließend folgt eine Beurteilung der Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten beider Versuchsreihen.

4.1. Blutzuckerspiegel bei parenteraler Infusion
beim Miniaturschwein und Vergleiche zum Menschen.

4.1.1. Zufuhr rate 0,5 bzw. 1,0 g/kg/Stunde

Nach den Ergebnissen der parenteralen Infusionsversuche können wir feststellen, daß keine wesentlichen Unterschiede bei intracardialer, intraportaler und intracavaler Applikationsart bestehen. Ebenso belanglos für die Höhe des Blutzuckerspiegels scheint die Konzentration der infundierten Glucoselösung zu sein (5 %ig oder 10 %ig). Entscheidend war allerdings die Infusionsgeschwindigkeit bzw. die Zufuhr rate der Glucose pro Zeiteinheit. Bei Zufuhrraten zwischen 0,5 und 1,0 g/kg/Stunde fand eine nahezu völlige Verwertung der insgesamt zugeführten Glucose während des Versuchszeitraumes statt. Wegen der aufgeführten Schwierigkeiten beim Auffangen des Urins und wegen der bei Zufuhrraten von 1,0 g/kg/Stunde im Schnitt nur 3x pro Versuch erfolgten Miktion, mußten wir uns auf die Berechnung der Gesamtutilisation beschränken. Sie lag in allen Fällen bei nahezu 100 % (99,96 % - 100 %). Vergleichen wir diese Werte mit ähnlichen Versuchen am Menschen (21, 45), so zeigt sich, daß bei erwachsenen Personen die Gesamtglucoseutilisation bei einer

Zufuhrtrate von 0,5 g/kg/Stunde durchschnittlich um 0,9 % und bei einer Zufuhrtrate von 1,0 g/kg/Stunde durchschnittlich um 2,8 % unter der beim Miniaturschwein liegt.

Die Flüssigkeitsbilanzen beim Schwein sind bei Zufuhrtraten von 1,0 g/kg/Stunde nicht annähernd so ausgeglichen wie beim Menschen. Die Tiere waren allerdings nicht vorhydriert wie in zum Vergleich herangezogenen Versuchen am Menschen. Unbekannt war ferner die Flüssigkeitsmenge, die die Schweine selbst vor den Versuchen den automatischen Wasserzaphähnen entnommen hatten. Findet man beim Menschen eine durchschnittliche Ausscheidung (bei einer Glucosezufuhr von 0,5 g/kg/Stunde) von 92,7 Vol % und bei 1,0 g/kg/Stunde von 97,4 Vol %, so registrierten wir beim Schwein durchschnittliche Werte von 68,4 Vol % ($n=2$) bzw. 47,1 Vol %. Bei der Unzulänglichkeit der Methode kommt diesem Vergleich allerdings keine große Bedeutung zu.

Unterschiede zum Menschen bestanden vor allem in der Höhe der erzielten Blutzuckerkonzentrationen bei der jeweiligen Zufuhrtrate. Bei Zufuhrtraten von 0,5 g/kg/Stunde fehlte zumeist ein deutlicher

initialer Anstieg. In der Mittelwertskurve (Abb. 2) liegt der anfängliche Anstieg nur 15 mg/100ml über dem mittleren Nüchternwert von 61 mg/100ml. Bei einer Zufuhrtrate von 1,0 g/kg/Stunde (Abb. 5) ist zwar in den ersten 30 Minuten ein etwas auffälliger Anstieg auf durchschnittlich 135 mg/100ml festzustellen, doch liegt auch er deutlich unter zeitlich vergleichbaren Werten beim Menschen. Eine bei einzelnen Versuchen durchgeführte Unterteilung der ersten halben Stunde in 5-Minutenintervalle läßt aber den Schluß zu, daß auch bei geringen Zufuhrtraten ein initialer Blutzuckeranstieg schon in der ersten halben Stunde nach Infusionsbeginn erfolgt.

Der weitere Verlauf der Einzelkurven bzw. besonders der Mittelwertskurven zeigt deutlich, daß auch bei Schweinen, ähnlich wie bei Menschen, ein annähernder Gleichgewichtszustand erreicht wird, der jedoch bereits früher (spätestens 90 Minuten nach Infusionsbeginn im Einzelfall) einzutreten scheint und bei den jeweiligen Infusionsraten im Durchschnitt wesentlich niedriger liegt als bei Menschen. Bei fehlender ausgeprägter Glucosurie bedeutet das Erreichen dieses Gleichgewichtszustandes, daß die Glucose in gleichem Maße verwertet werden muß, wie sie zugeführt wird.

In Tab. VIII und IX sind die wichtigsten für die Vergleiche am Menschen und Schwein herangezogenen Werte bei Zufuhrdaten bis 1,0 g/kg/Stunde dargestellt. Da wir auch eine halbe Stunde nach Infusionsende Blut entnehmen, konnten wir feststellen, daß sowohl bei Glucosezufuhren von 0,5 g/kg/Stunde als auch bei 1,0 g/kg/Stunde in allen Fällen (bis auf einen) die Blutzuckerwerte nach Versuchsende um oder deutlich unter dem Nüchternwert lagen.

Die Einzelwerte sind in Tab. X dargestellt.

Tab. X

Versuch		0,5 g/kg/Stunde		Entnahme	a
Infusion in:	Nr.	Nüchtern BZ	BZ 1/2h nach V-Ende		
Cor	1	66 mg/100ml	50 mg/100ml	v. cava	
v. portae	2	64 mg/100ml	86 mg/100ml	v. cava	
v. portae	3	52 mg/100ml	64 mg/100ml	v. cava	
		0,1 g/kg/Stunde			
v. portae	4	66 mg/100ml	35 mg/100ml	v. cava	
Cor	5	81 mg/100ml	53 mg/100ml	v. cava	
v.cava inf.	20	75 mg/100ml	43 mg/100ml	Cor	
v. portae	21	67 mg/100ml	43 mg/100ml	Cor	

4.1.2. Zufuhrdaten 1,5 g/kg/Stunde

Erhebliche Schwankungen sowohl im Verhalten der Blutglucosespiegel als auch bei der Glucosever-

wertung traten bei einer Zufuhr rate von 1,5 g/kg/Stunde auf (Abb. 6). Ähnliches haben auch Untersuchungen beim Menschen ergeben (21, 45).

Die Mittelwertskurve in Abb. 7, die wegen unterschiedlicher Versuchszeiten für 5 Versuche dieser Gruppe nur bis zur 330. Minute gebildet werden konnte, vermittelt den Eindruck, als stelle sich bereits nach 90 Minuten ein Gleichgewichtszustand bei mittlerem Spiegel von 260 - 269 mg/100ml ein. Die Betrachtung der Einzelkurven (Abb. 6) zeigt, wenn überhaupt, dann nur sehr kurzfristige "steady state" Spiegel, die teils nach 90 Minuten, teils erst nach 210 Minuten erreicht werden. Eine halbe Stunde nach Versuchsende folgt in allen Fällen wieder ein deutlicher Blutzuckerabfall, wobei die Nüchternwerte allerdings nur in 2 von 3 Fällen erreicht oder unterschritten werden, ein Zeichen dafür, daß die Glucoseverarbeitung in den anderen Fällen zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen ist.

Da bei der hohen Zufuhr rate und der damit verbundenen Flüssigkeitszufuhr in allen Versuchen häufig Urin aufgefangen werden konnte, lassen sich mittels der Kurve der kumulierten Glucose-

verwertung (Abb. 8) gewisse Aussagen über die Beziehung von Blutzuckerspiegel und Glucoseausscheidung über die Niere während des Versuches machen. Danach kann man sagen, je niedriger der Gesamtblutzuckeranstieg ist, desto größer die Glucoseverwertung bzw. desto geringer die Ausscheidung über die Niere. Die kumulierten Kurven zeigen in drei Fällen (Versuche 6, 7, 9) (von der 65. bzw. 125. Minute an), daß die Glucoseverwertung während des Versuchs Schwankungen von maximal 2,1 % unterworfen ist. In zwei weiteren Fällen (Versuche 8, 10) ist auffallend, daß die kumulierte Glucoseverwertung von relativ hohen Werten (über 97 %) bis zur 185. bzw. 190. Minute nach Infusionsbeginn deutlich auf niedrigere Werte von 86,5 beziehungsweise 88,3 % abfällt. In beiden Fällen lag der Blutzuckerspiegel im Durchschnitt über 300 mg/100ml und zeigte gegen Versuchsende ansteigende Tendenz.

Da bei der Uringewinnung die bereits erwähnten besonderen Umstände störend wirkten, läßt sich ein Vergleich am Menschen nur anhand der bei Versuchsende berechenbaren tatsächlichen Gesamtglucoseverwertung anstellen. Danach findet bei Menschen bei einer Zufuhr rate von 1,5 g/kg/Stunde

eine durchschnittliche Gesamtverwertung von 92,5 % statt, bei Miniaturschweinen liegt sie bei 89,5 %, also nicht wesentlich darunter. Die Einzelwerte sind der Tab. XI zu entnehmen. Auch erhöhte sich in den Versuchen mit hoher Zufuhrtrate die Gesamtausscheidung erheblich und lag nach unserer Methode bei ca 78 %. Einem weiteren Versuch (Abb. 10) bei einer Zufuhrtrate von 1,5 g/kg/Stunde konnten wir entnehmen, daß bei intracardialer Infusion die sich in unterer Hohlvene und Pfortader einstellenden Blutzuckerkonzentrationen kaum von einander unterschieden.

Zusammenfassend für die parenterale Versuchsreihe läßt sich sagen, daß bei niedriger Zufuhrtrate bis 1,0 g/kg/Stunde beim Miniaturschwein eine nahezu völlige Glucoseverwertung erfolgte und nach spätestens 60 Minuten ein "steady state" Spiegel erreicht wird, dessen Durchschnittswerte bei 0,5 g/kg/Stunde kaum unter dem Nüchternwert liegen. Bei einer Zufuhrtrate von 1,0 g/kg/Stunde läßt sich in der ersten halben Stunde ein initialer Anstieg auf durchschnittlich 144 - 165 mg/100ml erkennen, der nachfolgende Gleichgewichtszustand liegt bei ca 104 mg/100ml, also auch nur wenig über der Norm. Ganz anders verhalten sich dagegen

die Glucosespiegel bei einer Zufuhr rate von 1,5 g/kg/Stunde. Die Höhe der Blutzuckerkurven, die geringere Glucoseverwertung und die größeren über die Niere ausgeschiedenen Glucosemengen deuten auf ein Versagen der einschlägigen Regulationsmechanismen hin. Wenn auch die mittleren Blutzuckerkonzentrationen bei Mensch und Schwein bei den jeweiligen Zufuhr rates teilweise große Höhenunterschiede aufweisen, so kann man doch sagen, daß sie in ihrem Verlauf, was die Herstellung eines Gleichgewichtszustands betrifft, sehr ähnlich sind. Die Glucoseverwertung ist bei den jeweiligen Zufuhr rates weitgehend identisch.

4.2. Blutzuckerspiegel bei intragastraler Infusion und Vergleiche zum Menschen

Bei unseren intragastralen Versuchen gingen wir nur von Zufuhr rates von 1,0 bzw. 1,5 g/kg/Stunde aus. Die bereits erwähnte unbekannte Größe der Magenentleerung erschwert eindeutige Aussagen über die enteralen Versuche bzw. einen Vergleich mit den parenteralen Infusionsversuchen. Der Mechanismus der Magenentleerung bei unterschiedlichen Konzentrationen verschiedener Substanzen ist bei anderen Autoren bereits erwähnt (9, 26, 35). Nach diesen Untersuchungen ist sicher, daß die

Magenentleerung um so stärker verzögert ist, je höher die Konzentration der zugeführten Glucoselösung ist. Weiter soll die gesteuerte Magenentleerung bewirken, daß die Glucoseresorption weitgehend im oberen Intestinaltrakt erfolgt. Außerdem kam man bei früheren Untersuchungen (27) zu dem Ergebnis, daß nur bei Zufuhrraten bis 1,0 g/kg/Stunde für Glucose die intestinale Resorptionskapazität für ausreichend gehalten werden kann. Wir müssen also bei der Beurteilung der intragastralen Versuche immer eine unbekannte Menge nicht reorbierter Glucoselösung im Gastrointestinaltrakt in Rechnung stellen. Ein besonderes Manquo gerade bei der Beurteilung der verschiedenen enteralen Versuche stellte wieder das Fehlen einer geeigneten Methode zur Uringewinnung dar.

4.2.1. Zufuhrrate 1,0 g/kg/Stunde

Während sich bei 5 %- und 2,5 %iger Glucose (Abb. 12) nach 60 Minuten bis zur 150. Minute ein "steady state" Spiegel einstellte, war der Kurvenverlauf bei 10 %iger Glucoselösung (Abb. 11) bis zur 210. Minute größeren Schwankungen unterworfen. Ein kurzfristiger Gleichgewichtszustand scheint nach 3 1/2 Stunden bis Versuchsende einzutreten. Der deutliche

Abfall des Blutglucosespiegels bei Zufuhr 2,5 %iger Glucose nach Versuchsende und dessen Konstanz über drei halbstündliche Messungen spricht dafür, daß die Resorptionsrate der Zufuhr rate entspricht. Dies beweist auch die für unsere Verhältnisse gute Flüssigkeitsbilanz von 65 Vol %.

4.2.2. Zufuhr rate 1,5 g/kg/Stunde

Abb. 13 zeigt das durchschnittliche Verhalten der Blutzuckerkonzentration bei einer Zufuhr von 1,5 g/kg/Stunde einer 10 %ige Glucoselösung. Der Kurvenverlauf unterscheidet sich nicht wesentlich von dem bei einer Zufuhr rate von 1,0 g/kg/Stunde. Auffallend waren eine ansteigende Tendenz im Kurvenverlauf und die Tatsache, daß 30 Minuten nach Infusionsende offenbar die Resorption noch nicht abgeschlossen war, was sich durch weiteres Ansteigen des Blutzuckers manifestierte. Bei derart hohen Zufuhr rates und Konzentrationen kam es jedoch mehrmals zu Erbrechen und massivem Stuhlabgang, was für ein Überschreiten der intestinalen Resorptionskapazität sprach. Geht man davon aus, daß die 10 %ige Glucoselösung in annähernd gleicher Stärke vom Magen in den Darm gelangt, müßte es entsprechend dem osmotischem Druckgefälle zu einem Wassereinstrom in den Darm

kommen, was wiederum zu einer Verminderung der extrazellulären Flüssigkeitsmenge führen würde. Wir fanden denn auch in diesen Fällen eine sehr geringe renale Ausscheidung von durchschnittlich nur 11 % der gesamten zugeführten Flüssigkeitsmenge. Ähnliche Beobachtungen wurden an Menschen gemacht (22). Auch bei Zufuhr von 5 %iger Glucoselösung beobachteten wir bei einer Zufuhr rate von 1,5 g/kg/Stunde in einem Fall erhebliches Erbrechen.

4.2.3. Verhalten von Blutglucose in v. cava und v. portae bei enteraler Belastung am gleichen Schwein

Abb. 14 zeigt zu allen Zeitpunkten deutliche Blutzuckerunterschiede in den beiden Gefäßen. In beiden Fällen wurden ca 33 % der zugeführten Flüssigkeitsmenge während des Versuches wieder ausgeschieden, ohne daß es zu bedeutenden Glucoseverlusten über die Niere kam. Eine halbe Stunde nach Infusionsende war die Resorption noch nicht abgeschlossen, was sich durch ungenügenden Blutzuckerabfall bzw. weiteres Ansteigen zeigte. Andererseits hatten wir bereits früher die Beobachtung gemacht, daß bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 1,5 g/kg/Stunde bei parenteraler Zufuhr im wesentlichen keine unterschiedlichen Blutzuckerwerte in der Pfortader und der unteren Hohlvene beim gleichen Versuchstier zu finden waren (Abb. 10). Vergleichen

wir nun die Werte bei parenteraler und enteraler Zufuhr miteinander, so könnte man daraus den Schluß ziehen, daß bei intestinaler Glucosezufuhr eine schnellere und größere Speicherung der resorbierten Glucose in der Leber als bei parenteraler Infusion erfolgt, was auch beim Miniaturschwein bedeuten müßte, daß bei enteraler Glucosegabe ein zusätzlicher Mechanismus in Gang gesetzt werden muß, der zu schnellerer Verwertung der resorbierten Glucose führt. Dabei könnten neben den bereits beschriebenen Hormonen auch weitere Faktoren zwischen Darm und Leber eine Rolle spielen (12). Interessant wäre in diesem Fall die gleichzeitige Insulinbestimmung aus den Serumproben gewesen. Weiter wäre zur Abklärung der Befunde wichtig gewesen, die verschiedenen Versuchsanordnungen am gleichen Tier einzusetzen und durch Legen von Blasenkathetern genauere Werte der insgesamt ausgeschiedenen Mengen zu erhalten. Verglichen mit Befunden, die am Menschen erhoben wurden, kann man sagen, daß zumindest bei Zufuhrraten bis 1,0 g/kg/ Stunde beim Miniaturschwein ähnliche Resultate erzielt werden konnten (22).

- 4.3. Vergleich zwischen enteraler und parenteraler Glucosezufuhr beim Schwein
- Im folgenden vergleichen wir das Verhalten der

Blutglucose bei parenteraler und bei enteraler Blutglucosezufuhr entsprechend den einzelnen Zufuhrraten (1,0 und 1,5 g/kg/Stunde) beim Miniaturschwein.

Abb. 17 zeigt die unterschiedlichen Glucose-spiegel bei Zufuhr von 1,0 g/kg/Stunde einer 5 %igen Glucoselösung am gleichen Versuchstier. Dabei können wir feststellen, daß bei intravaginaler Infusion bereits nach 10 Minuten ein initialer Blutzuckeranstieg auf 165 mg/100ml erfolgt, bei enteraler Zufuhr ist der Anstieg weniger deutlich und beträgt nach 30 Minuten 106 mg/100ml. Bei parenteraler Infusion stellt sich zwischen der 90. und 270. Minute eine Art Gleichgewichtszustand ein, bei enteraler Zufuhr verzeichnen wir ab der 150. Minute einen kontinuierlichen Anstieg bis zum Versuchsende, was möglicherweise wieder auf die schubweise Entleerung des Magens zurückzuführen ist. Im wesentlichen unterscheiden sich jedoch bei 1,0 g/kg/Stunde die Blutzuckerspiegel bei parenteraler Zufuhr nicht von denen bei enteraler Zufuhr, was den bisher erhobenen Befunden am Menschen zu widersprechen scheint. Im übrigen kann man auch bei oraler Zufuhr bis zu 1,0 g/kg/Stunde einen ähnlichen Verlauf der Blutzuckerspiegel

erkennen. Einem Initialanstieg, der bei Zufuhr von 10 %iger Glucose scheinbar schon in den ersten 15 Minuten (V: 22) eintritt, folgt nach durchschnittlich 60 Minuten ein Abfall auf niedrigere Werte. Nachfolgende Gleichgewichtszustände sind, wenn auch immer wieder von Schwankungen unterbrochen, zu erkennen. Ein Ansteigen der Blutzuckerwerte gegen Ende des Versuches in zwei Fällen dürfte wieder in der verzögerten Magenentleerung begründet sein.

Unterschiedlich ist das Blutzuckerverhalten bei Zufuhrdaten von 1,5 g/kg/Stunde. In Abb. 18 stellen wir wieder je einen intragastralen und intraportalen Versuch einander gegenüber. Zum Vergleich wählten wir hier einen enteralen Infusionsversuch mit 5 %iger Glucoselösung, um den Nachteil der Hyperosmolarität bei unserer Betrachtung außer acht lassen zu können. Der Unterschied zwischen beiden Kurven ist auffallend, obgleich man einschränkend wieder hinzufügen muß, daß bei der hohen Zufuhr-rate die Resorptionskapazität des Darmes nicht mehr als ausreichend angesehen werden kann und wahrscheinlich bei diesem intragastralen Versuch nur eine Teilresorption zustande kommt.

4.4. Bemerkungen zu einem komb. parenteralen/enteralen Infusionsversuch

Abb. 16 zeigt den Versuch, bei dem wir über einen Zeitraum von 3,5 Stunden gleichzeitig intracardial und intragastral infundierten. Nachdem die intracardiale Infusion vorher schon über drei Stunden lief, erfolgte die gastrale Glucosebelastung somit gegen eine bereits bestehende Hyperglykämie (induziert durch 10 %ige Glucoselösung bei einer Zufuhr-rate von 1,5 g/kg/Stunde). Die orale kontinuierliche Belastung erfolgte mit einer Geschwindigkeit von 1,24 g/kg/Stunde. Zur Beurteilung des Blutglucose-spiegels in diesem Versuch wäre die Kenntnis des Plasmainsulinspiegels zu den jeweiligen Zeitpunkten sehr wichtig gewesen, um stichhaltige Aussagen besonders über den nach Einsetzen der zusätzlichen intragastralen Infusion erfolgten relativ großen Glucoseanstieg im Blut machen zu können. Das Verhalten des Blutzuckerspiegels in den ersten drei Stunden der Infusion (nur intracardial) entspricht weitgehend dem bereits beschriebenen bei parenteraler Zufuhr von 1,5 g/kg/Stunde. Zu dem nach Beginn der intragastralen Infusion einsetzenden hohen Anstieg auf 350 mg/100ml bis zur 350. Minute kann man folgende Überlegung anstellen:

- a) Der Anstieg zeigt, daß von der enteral zusätzlich

1,0 g/kg/Stunde allein aus dem Verhalten der Blutzuckerspiegel keine beweiskräftigen Rückschlüsse auf das Vorhandensein anderer insulinstimulierender Stoffe bzw. eine andersartige Glucoseverwertung ziehen. Etwas näher kamen wir dem Problem bei der Betrachtung der verschiedenen Zuckerspiegel in Pfortader und Hohlvene bei gleicher intragastraler Zufuhr rate und gleichem Tier. Die Vergleichbarkeit des Miniaturschweins mit dem Menschen hat sich, was den Kohlenhydratstoffwechsel betrifft, nicht in allem bestätigt. So konnten wir bei parenteraler Zufuhr von Glucose bis 1,0 g/kg/Stunde keinen so augenfälligen initialen Blutzuckeranstieg und Wiederabfall wie beim Menschen beobachten. Die Gesamtverwertung war indes bei intravenöser Belastung bei den drei verschiedenen Zufuhr rates annähernd gleich. Bei kontinuierlicher intragastraler Belastung konnten wir, was das Verhalten des Blutzuckers betrifft, in etwa ähnliche Befunde wie beim Menschen erheben.

5. Zusammenfassung

- a) An sechs durchschnittlich 60 kg schweren Hanford-Miniaturschweinen wurden insgesamt 24 parenterale und intragastrale Infusionsversuche über einen Zeitraum von 3-7 Stunden durchgeführt. Während eines Einzelversuches wurde sowohl parenteral als auch intragastral infundiert.
- b) Die parenteralen Infusionsversuche zeigen beim Miniaturschwein ein ähnliches Verhalten der Blutglucose wie beim Menschen, wenn auch bei Zufuhraten zwischen 0,5 und 1,0 g beim Miniaturschwein eine schnellere Glucoseverwertung stattzufinden scheint.
- c) Auch bei den intragastralen Infusionsversuchen konnten wir Parallelen zum Blutzuckerverhalten beim Menschen unter vergleichbarer oraler Belastung ziehen.
- d) Unterschiedliche Blutzuckerspiegel in der Pfortader und der unteren Hohlvene bei intragastraler Glucosebelastung an demselben Tier und der Vergleich mit parenteralen Infusionsversuchen deuten auch beim Miniaturschwein auf das Vorhandensein eines zusätzlichen insulinstimulierenden Mechanismus hin, der bei oraler Glucosezufuhr in Gang gesetzt wird.
- e) Auch in unseren Versuchen bestätigte sich mit gewissen Einschränkungen die Eignung des Miniaturschweins für spezielle Stoffwechseluntersuchungen

Tabelle I

Laufende Versuche und dazu gehörende Versuchstiere

Lfd. Versuche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Versuchstier	II	II	V	V	II	II	VI	V	VI	V	VI	V	V	V	V	VII	VII	VIII	VIII	XIV	XIV	XIV	XIV	XIV

Tabelle II

Glucosezufuhr 0,5 g/kg/Stunde, 5 %ige Glucoselösung, Infusionsdauer 5 Stunden

Versuchstier Nr.	Infusionsart	Gesamtglucosezufuhr (g)	ausgeschiedene Gesamt- glucosemenge (g)	Glucosegesamt- verwertung (%)	Flüssigkeits- Zufuhr (ml)	Flüssigkeits- bilanz (%)
II	r. Vorhof	150,0	0,014	99,99	3000	36,0
					240*	
II	v. portae	130,5	0,028	99,98	2610	70,5
					330*	
V	v. portae	167,0	0,027	99,98	3340	65,8
					330*	

Tabelle III

Glucosezufuhr 1,0 g/kg/Stunde

Versuchstier Nr.	Infusions- dauer (Std.)	Glucose- lösung (‰)	Infusionsart	Gesamtglucose- zufuhr (g)	ausgeschiedene abs. Glucosemenge (g)	Glucosegesamt- verwertung (‰)	Flüssigkeits- Zufuhr / Ausfuhr (ml)	Flüssigkeits- bilanz (Vol ‰)
V	6	10 ‰	v. portae	317,0 g	0,122 g	99,96 ‰	3170 ml 2350 ml 405'	74,1 ‰
II	6	10 ‰	re. Vorhof	362,6 g	0,01 g	100 ‰	3626 ml 1500 ml 385'	41,3 ‰
XIV	5	5 ‰	v. cava inf.	207,0 g	?	?	4140 ml	?
XIV	5	5 ‰	v. portae	216,0 g	0,071 g	99,97 ‰	4320 ml 1160 ml 330'	27,0 ‰

Tabelle IV

Parenterale Glucosezufuhr 1,5 g/kg/Stunde 10 Tage Glucose

Versuchstier Nr.	Infusions- dauer (Std.)	Infusionsart	Gesamtglucose- zufuhr (g)	ausgeschiedene abs. Glucosemenge (g)	Glucoseverwer- tung gesamt (%)	Flüssigkeits- Zufuhr / Ausfuhr (ml)	Flüssigkeits- bilanz (Vol. %)
II V ₆	6	re. Vortief	607,5	46,1	95,53	6075 4740 3671	78,0
VI V ₇	6	v. portae	543,0	84,6	91,51	5430 4800 4051	88,4
V V ₈	6	v. portae	625,0	104,0	86,50	6250 4240 4001	67,8
VI V ₉	7	v. portae	730,0	92,4	85,75	7300 6090 4501	82,4
V V ₁₀	7	v. portae	780,0	122,3	88,15	7800 5930 4401	70,9

Intragastrale Glucosezufuhr 1,0 g/kg/Stunde
Blutentnahme aus dem Herzkatheter

Versuchstier Nr.	Infusions- dauer (Std.)	Konzentration der Glucose- lösung (‰)	Glucosegesamt- zufuhr (g)	ausgeschiedene Glucosemenge (g)	Flüssigkeits- Zufuhr / Ausscheidung (ml)	Ausscheidung in (Vol. ‰)
V	6	10	478,5	°/.	4785	°/.
XIV	5	10	216,0	0,020	2160 300†	32,4
XIV	5	5	221,4	0,017	4428 1205 300†	27,2
XIV	3	2,5	138,75	0,024	5550 3615 270†	65,0

Tabelle VI

Intragastrale Infusionen 1,5 g/kg/Stunde 10 %ige Glucose

Versuchstier Nr.	Gesamtmenge der zugef. Glucose in (g)	ausgeschiedene Glucosemenge (g)	zugeführte Flüssig- keit in (ml)	ausgeschiedene Menge (ml)	(Vol. %)
V	920,3	0,042	9203	760	8,2
V	750,6	0,026	7506	1115	15,0
V	786,5	0,028	7865	830	11,0

Tabelle VII

Intragastrale Infusion 5 %iger Glucoselösung

Versuchstier Nr.	Infusions- dauer (Std.)	Blutentnahme	zugeführte Glucose- menge (g)	ausgeschiedene Glucosemenge (g)	Flüssigkeits- Zufuhr / Ausscheid. (ml)	Flüssigkeits- bilanz (Vol. %)
VII	7	v. portae	341,0	0,012	6820 3035 bis 4508	44,5
VII	7	v. cava.inf.	339,5	0,015	6790 2385 bis 5251	35,1

Tabelle VIII

Parenterale Glucoseinfusion 0,5 g/kg/Stunde Vergleich Mensch / Miniaturschwein *
Durchschnittswerte

	Nüchternblutzucker- spiegel (mg/100ml)	initialer Anstieg		"steady state"		Glucoseutilisation gesamt (%)	n
		(mg/100ml)	nach (min)	nach (min)	(mg/100ml)		
Schwein	61	76	30	60	77	99,98	3
Mensch	84	200	60	150	148	99,10	5

Tabelle IX

Parenterale Glucoseinfusion 1,0 g/kg/Stunde Vergleich Mensch / Miniaturschwein *

	Nüchternblutzucker- spiegel (mg/100ml)	initialer Anstieg		"steady state"		Gesamtglucoseutilisation (%)	n
		(mg/100ml)	nach (min)	nach (min)	(mg/100ml)		
Schwein	72	135	30	90	102	99,98	4
Mensch	84	301	30	180	189	97,2	5

** Die Werte beim Menschen wurden früheren Arbeiten entnommen (27, 28)

Tabelle XI

Parenterale Glucoseinfusion 1,5 g/kg/Stunde Vergleich Mensch / Miniaturschwein *

	Nüchternblutzucker- spiegel (mg/100ml)	initialer Anstieg (mg/100ml) nach (min)	"steady state" nach (min)	Gesamtglucoseutili- sation (%)	n		
Schwein	70	288	60	180	263 **	89,5	4
Mensch	84	374	60	210	243	92,5	5

* Die Werte für den Menschen wurden früheren Arbeiten entnommen (27, 28)

** Bei diesem Wert handelt es sich wegen der großen Schwankungsbreite der Mittelwertskurve mehr um eine rein rechnerische Größe

Abbildung 1

Verhalten von Blutglucose (BG) bei parenteraler Zufuhr von 0,5 g Glucose / kg KG/ Stunde
Blutentnahme: v. cava inferior Versuchstiere Nr. II

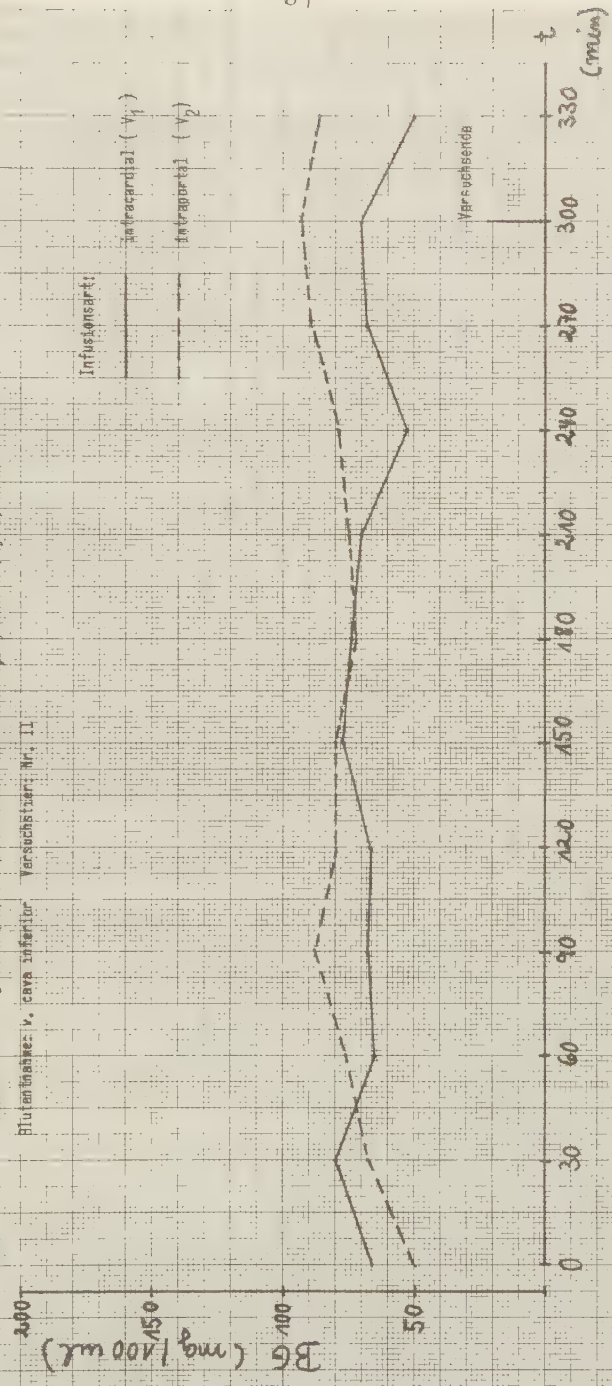
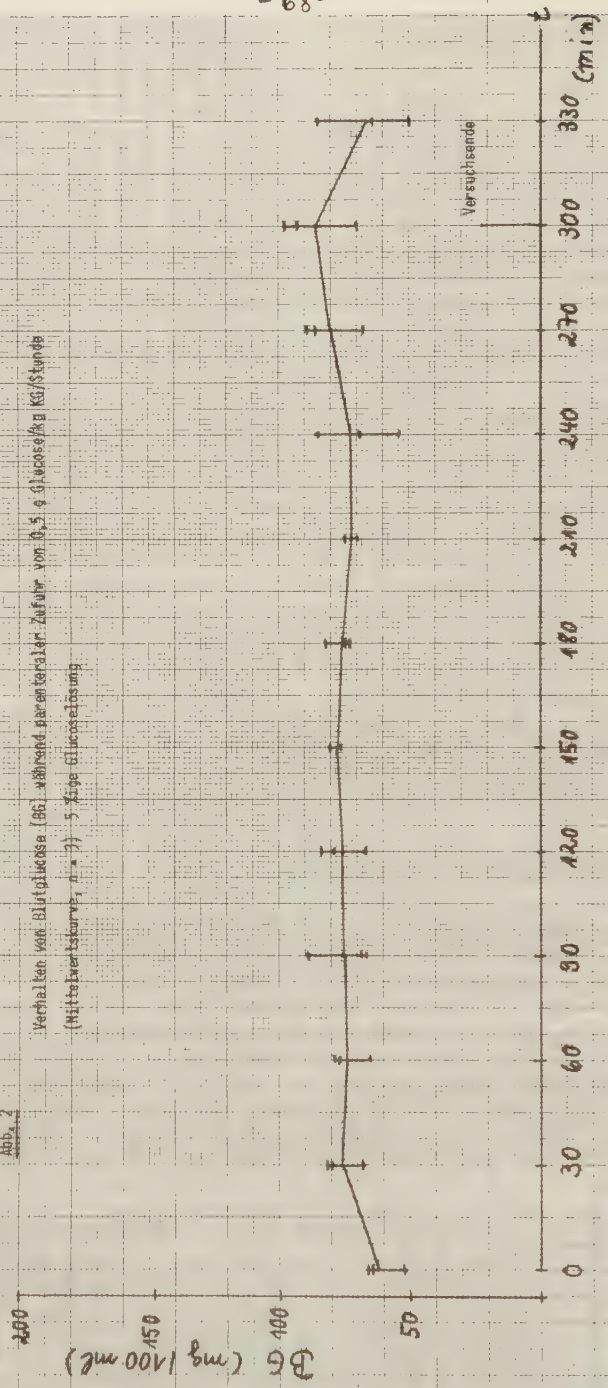


Abb. 2

Verhalten von Blutzucker (BG) während parenteraler Zufuhr von 0,5 g Glucose/kg KG/Stunde
(Mittelwertskurve, $n = 7$) 5 Tage Glucoselösung



Verpflichtende

Abb. 3

Verhalten von Blutglucose (BG) während parenteraler Zufuhr von 10 g Glucose/kg KG/Stunde
Versuchstier: Nr. XIV 15 Tage Glucoselösung Blutentnahme Karotidkatheter



Abb. 4

Verhalten von Blutglucose (BG) während parenteraler Zufuhr von 1,06 Glucose/kg KG/Stunde

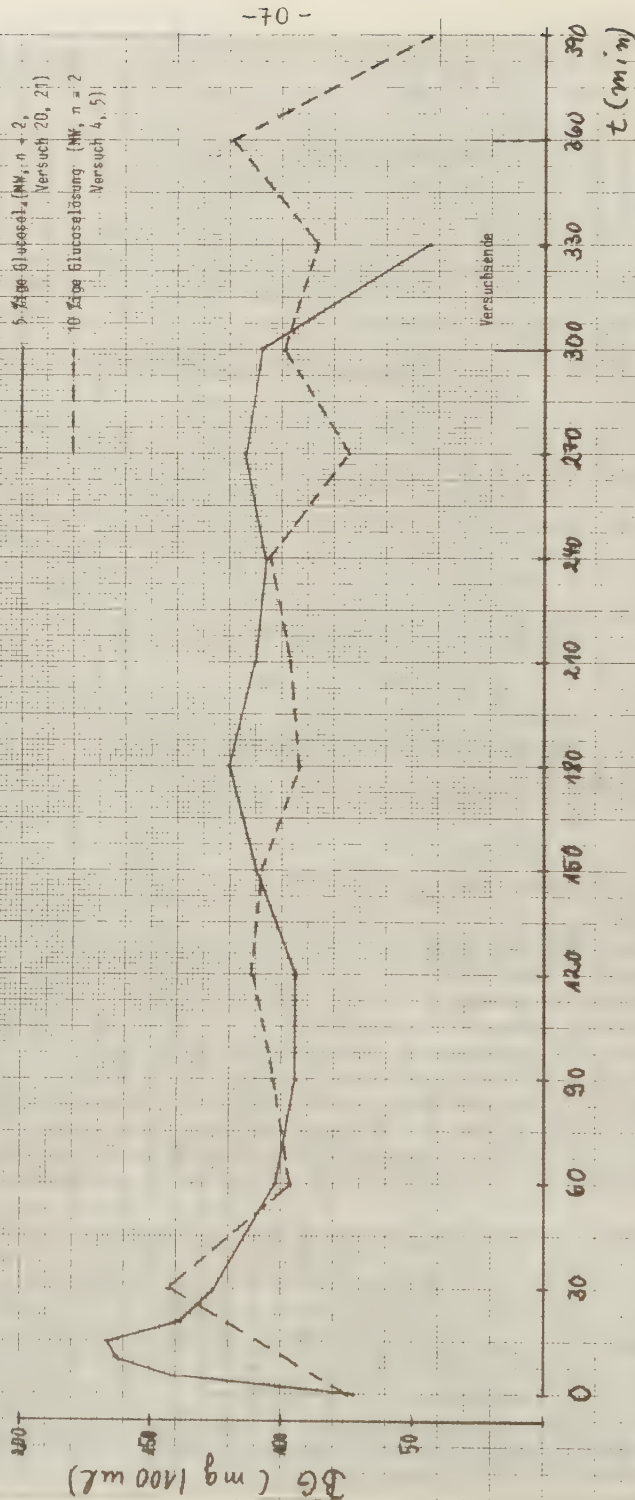
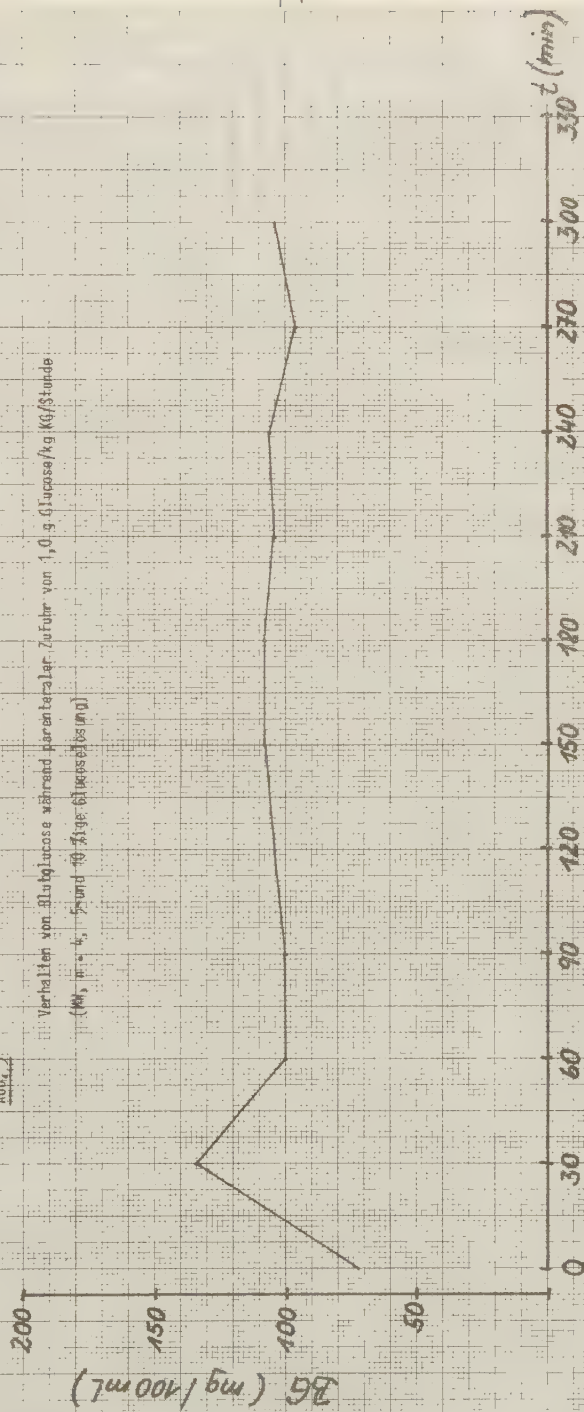
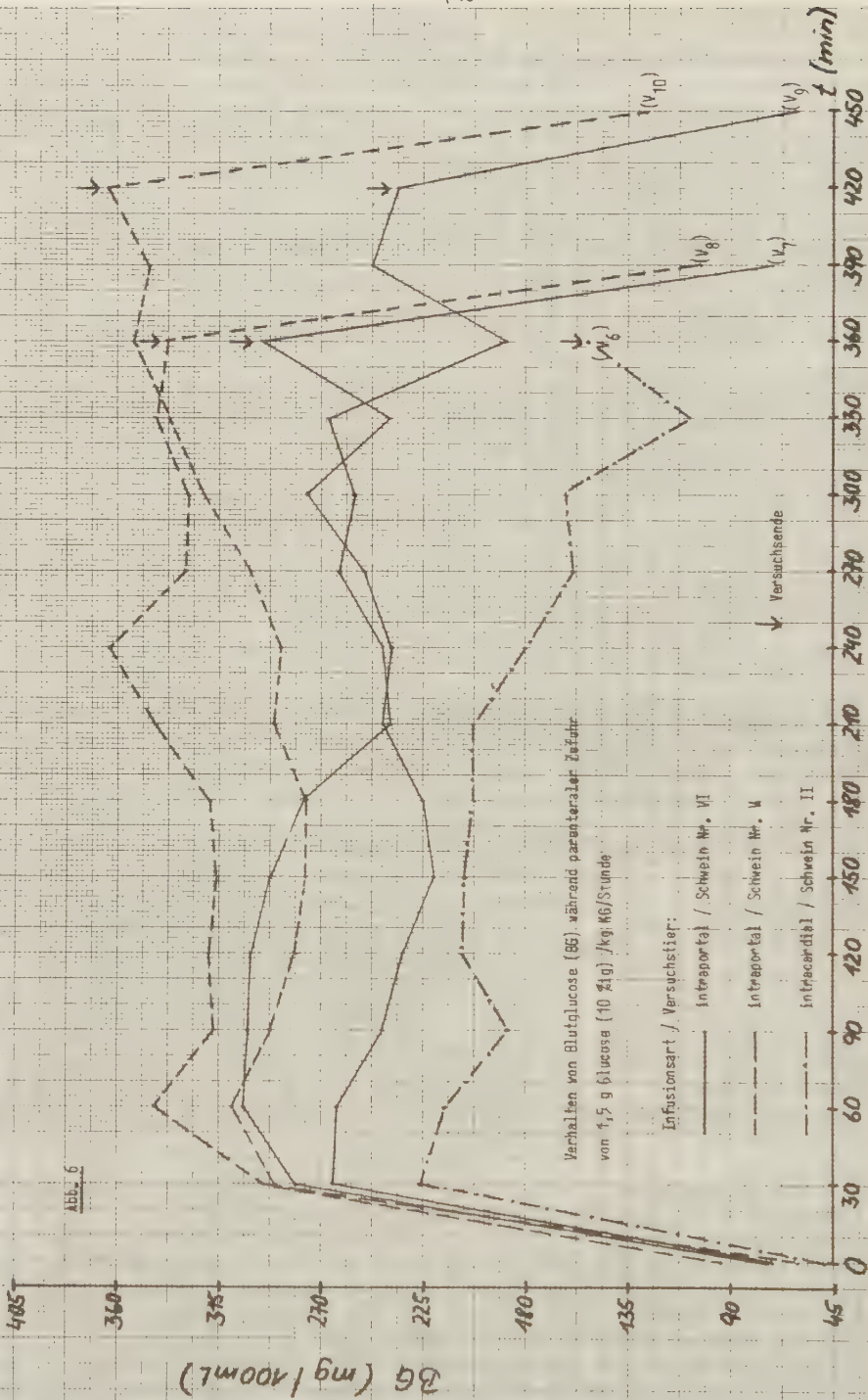
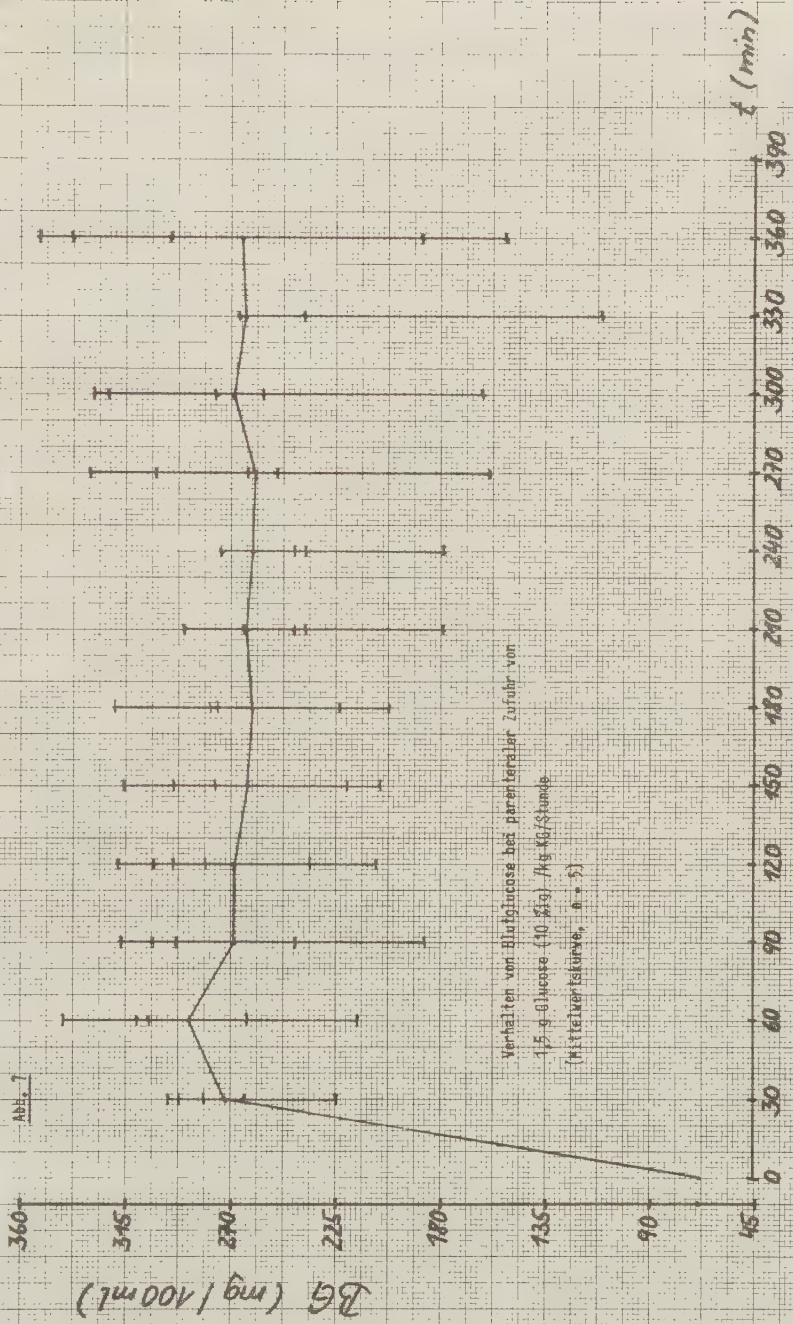


Abb. 5

Verhalten von Blutglucose während parenteraler Zufuhr von 1,0 g Glucose/kg KG/Stunde
(M, n = 6, 5 und 10 Tage Glucoselösung)







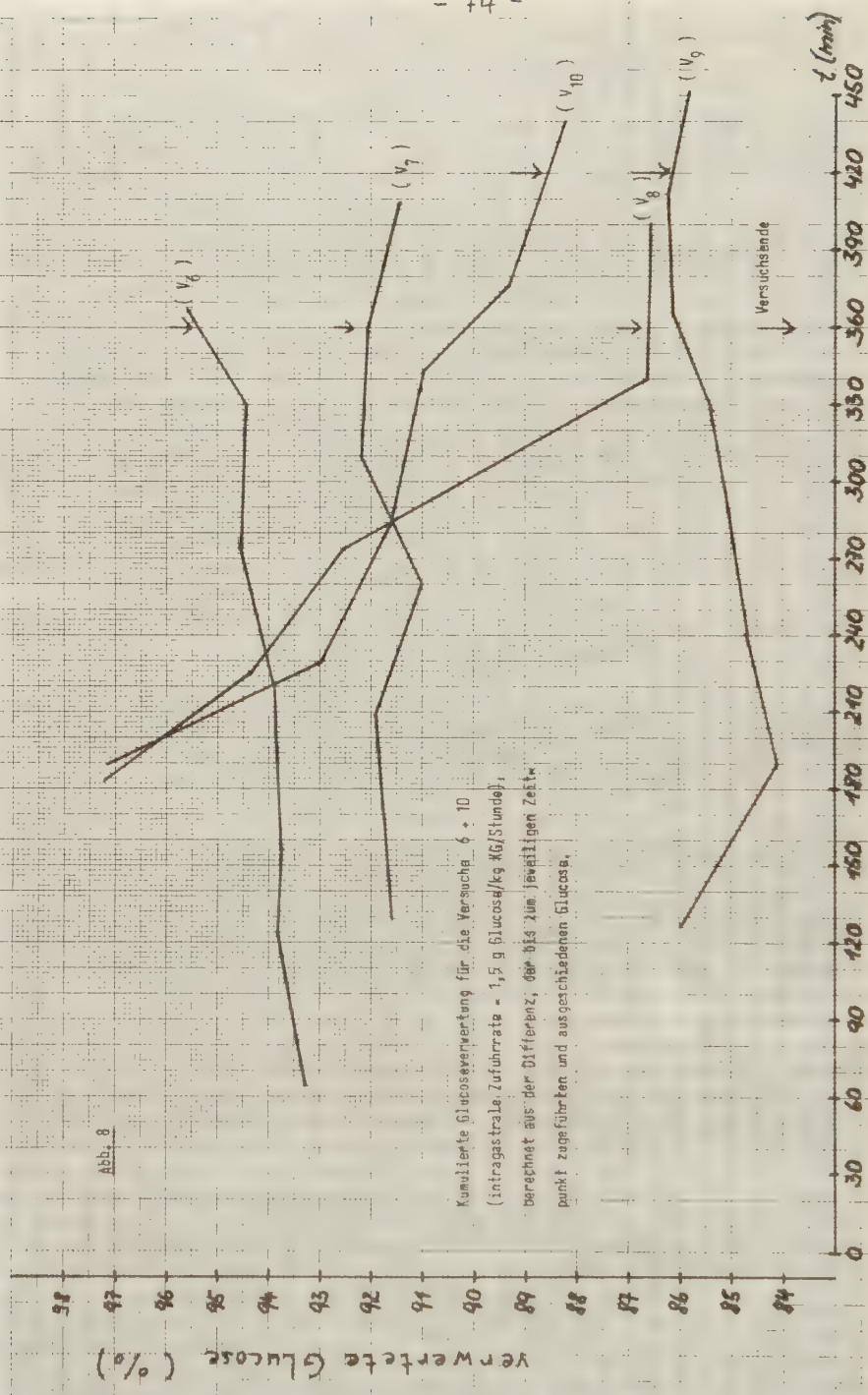
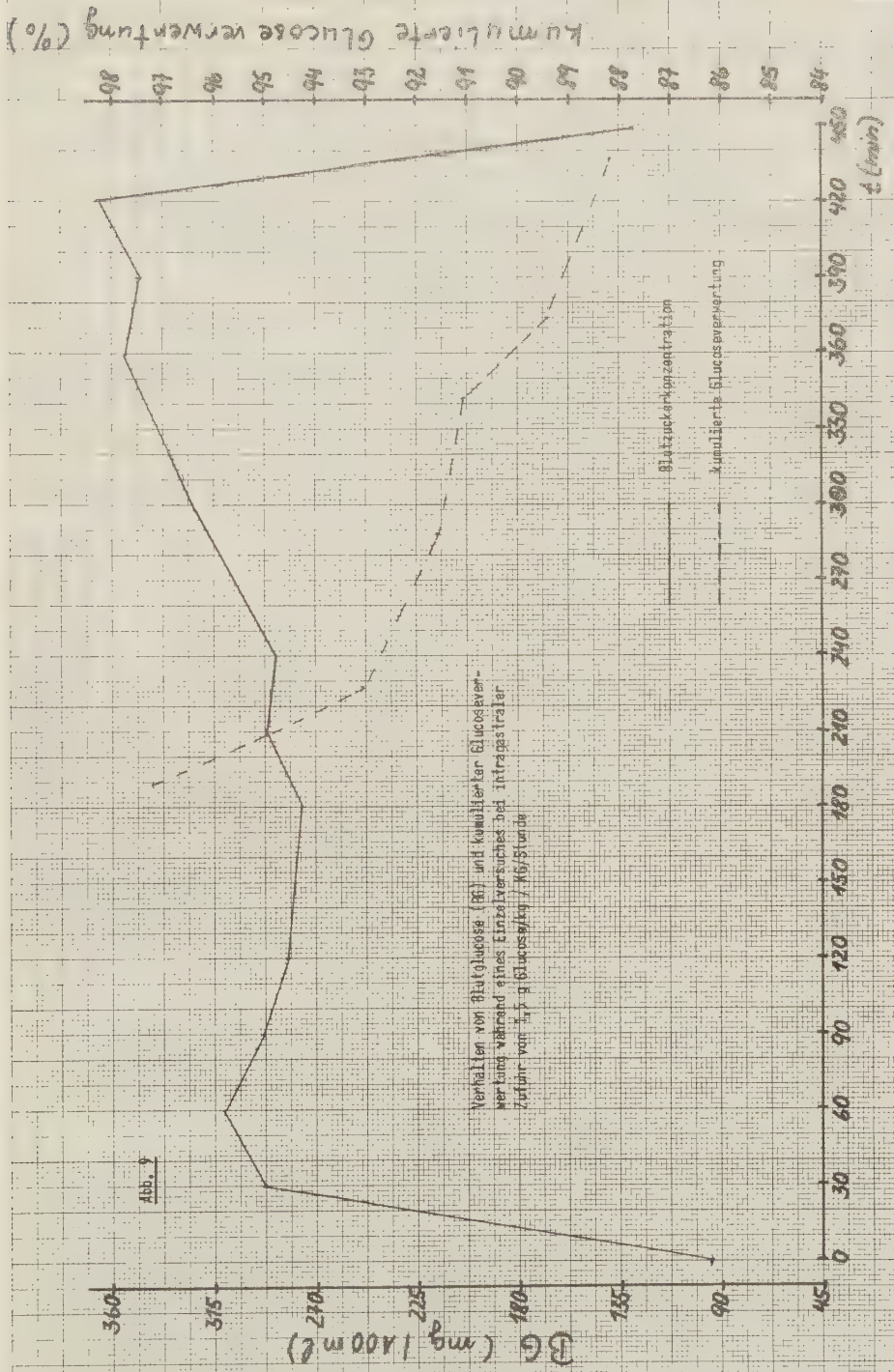


Abb. 8

Kumulierte Glucoseverwertung für die Versuchs- 6 + 10
(intragastrale Zufuhr rate = 1,5 g Glucose/kg KG/Stunde),
berechnet aus der Differenz, der bis zum jeweiligen Zeit-
punkt zugeführten und ausgeschiedenen Glucose.



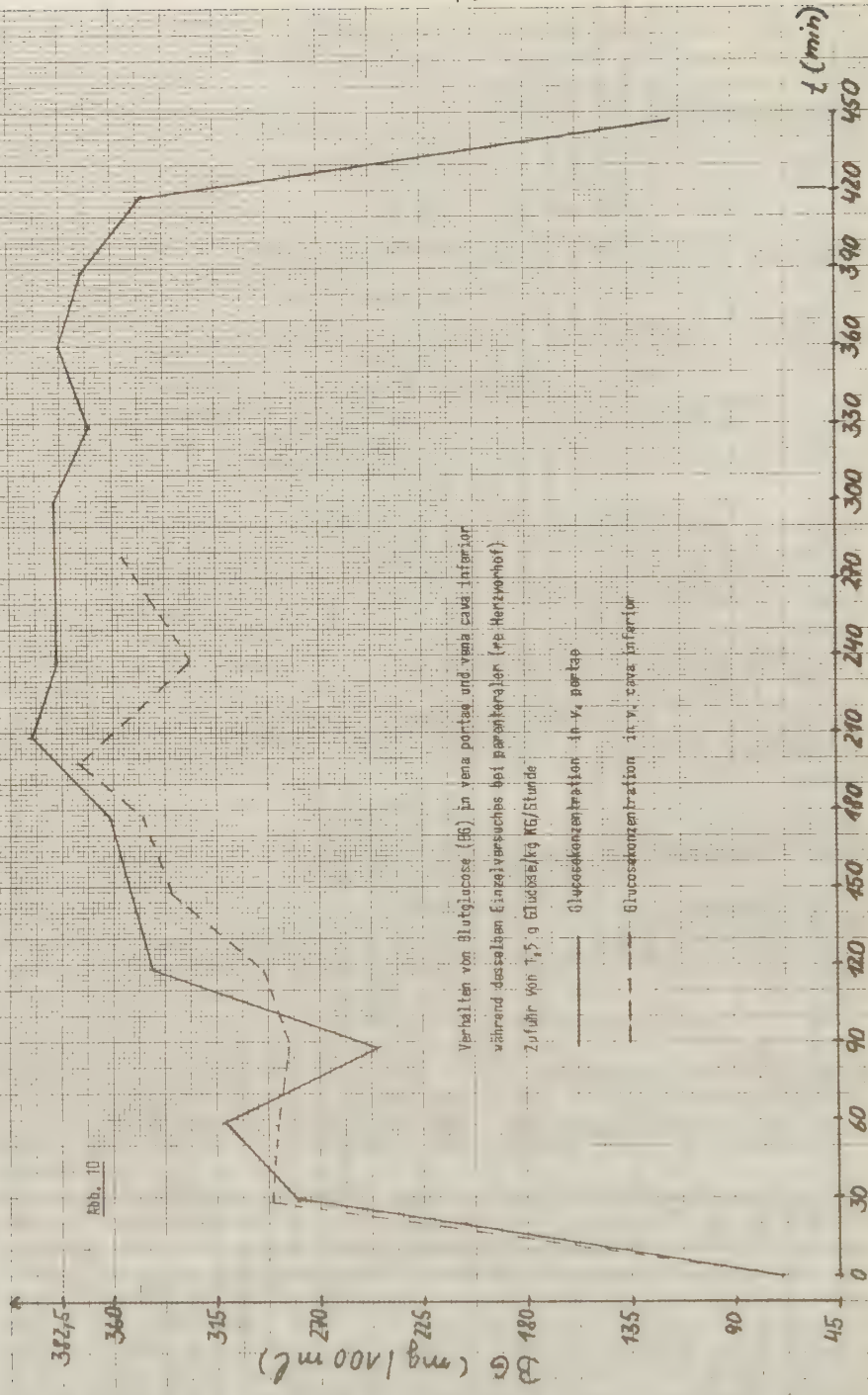
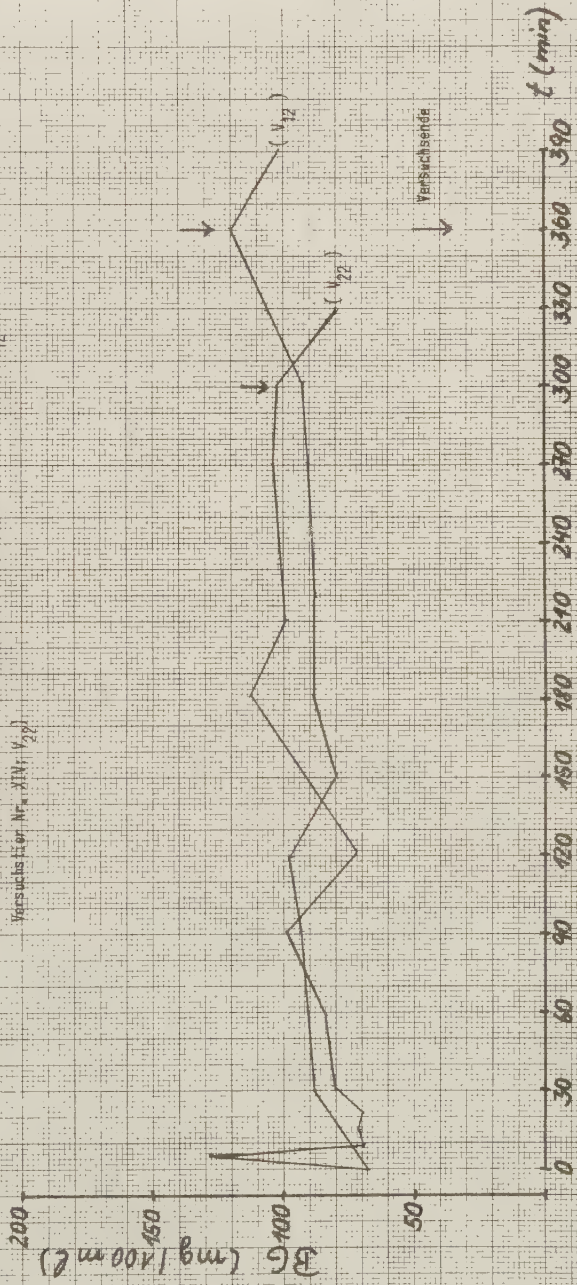
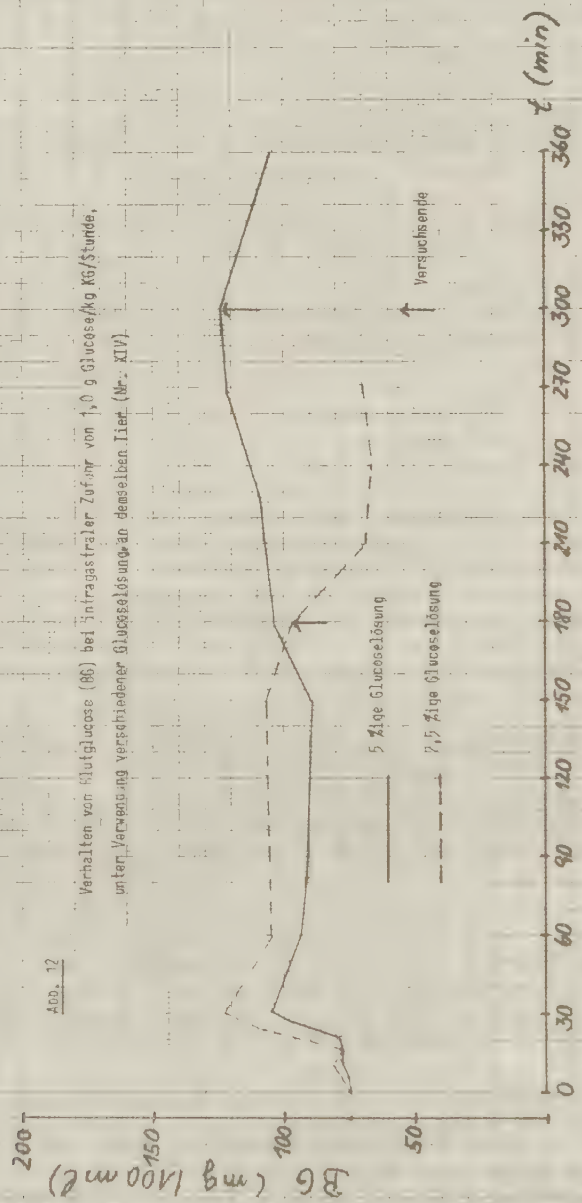
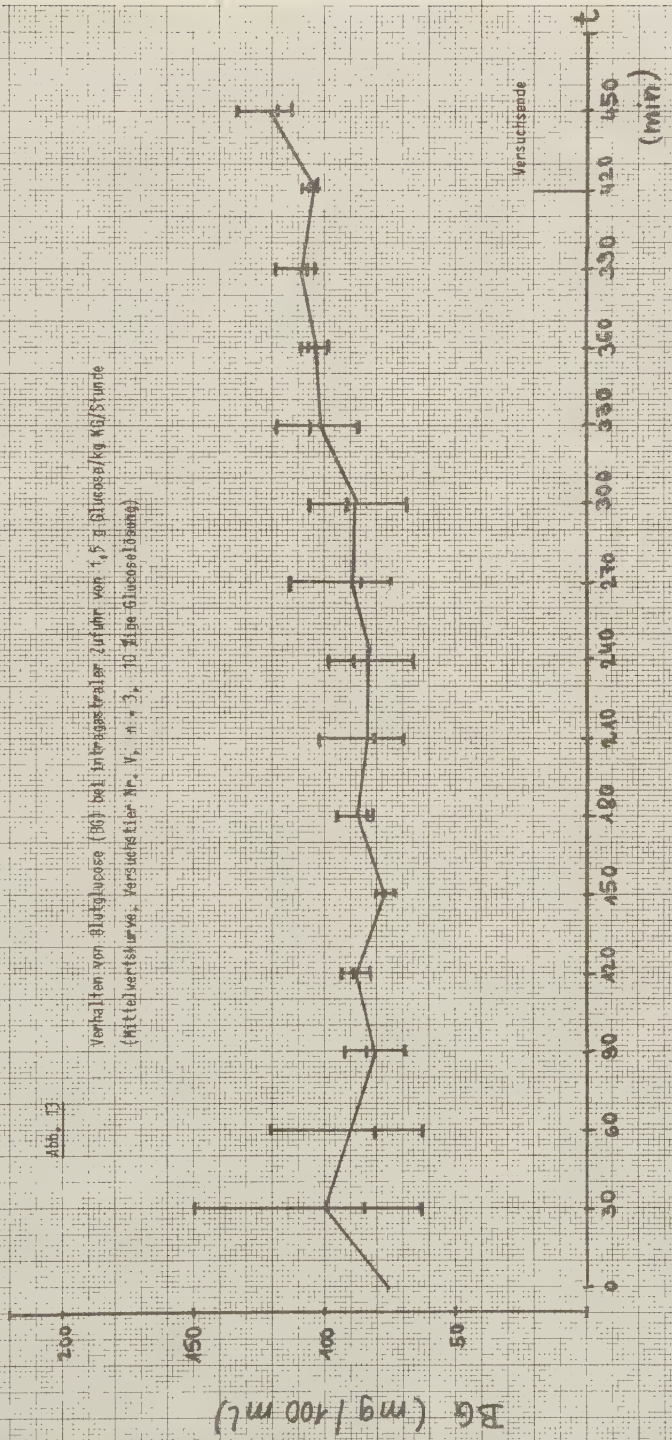


Abb. 11

Verhalten von Blutzucker (BG) während intragastraler Zufuhr von
 $10 \text{ g Glucose/kg KG/ Stunde}$ [10 %ige Glucoselösung, Versuchstatter Nr. V. V. 24]
 Versuchsleiter Nr. 211, 1/22



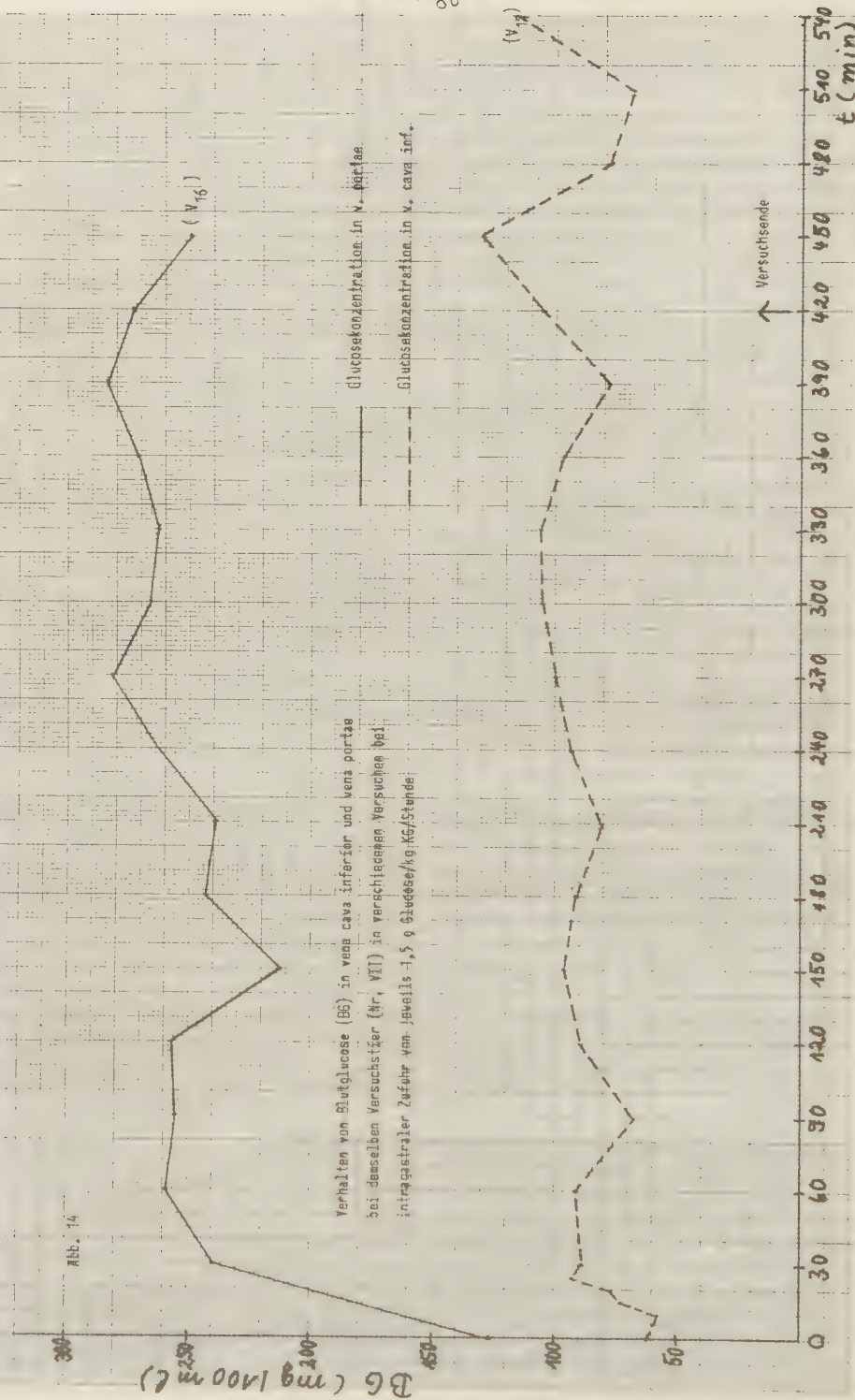




BG (mg/100 ml)

Versuchsreihe

t (min)



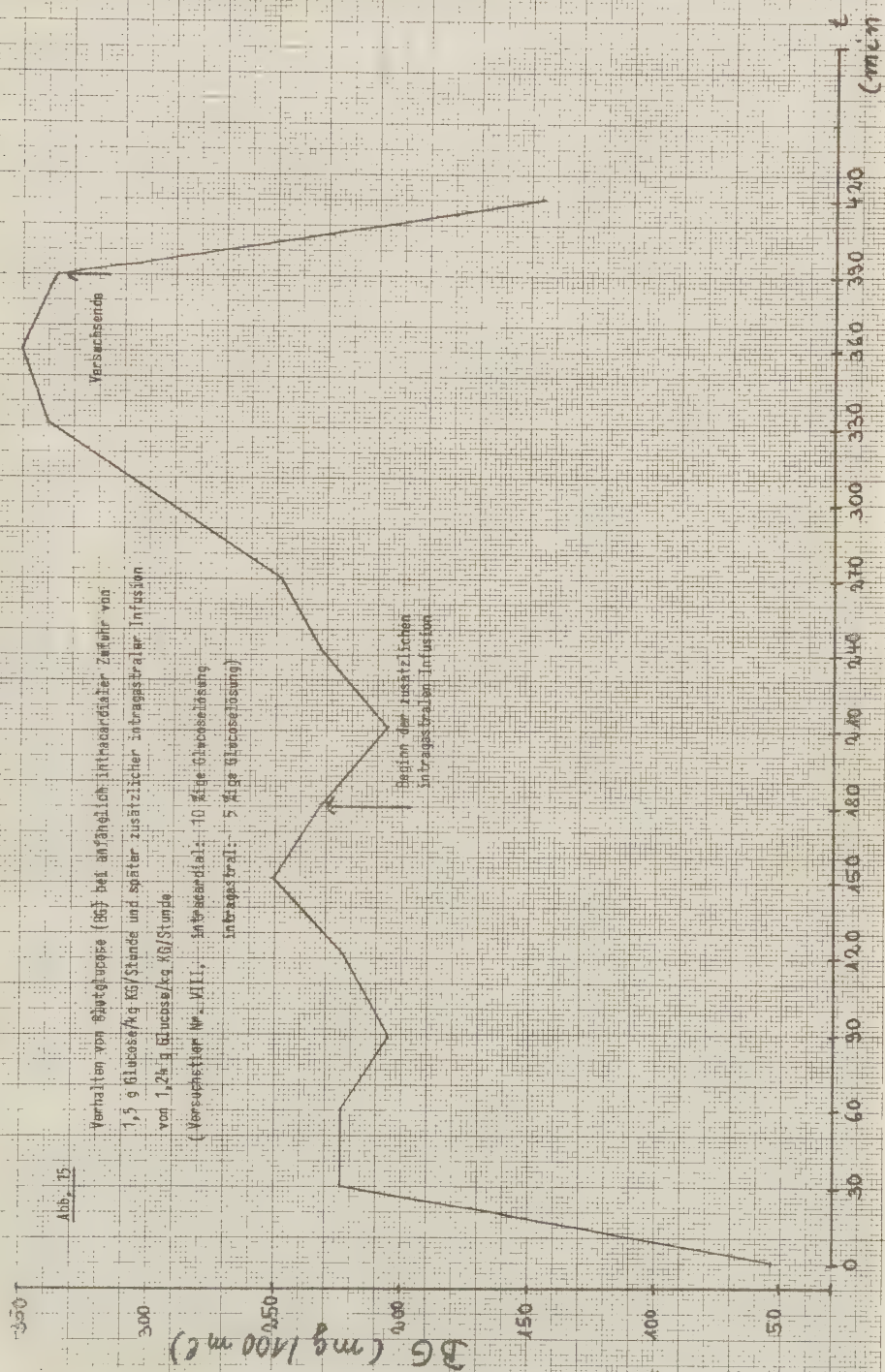


Abb. 15

Verhalten von Blutglucose (BG) bei anfänglich intracardialer Zufuhr von 1,5 g Glucose/kg KG/Stunde und später zusätzlicher intragastraler Infusion von 1,2% g Glucose/kg KG/Stunde
(Versuchstier Nr. VII, Intervall: 10 min Glucoseinsung intragastral: 5 mg Glucoselösung)

Abb. 16

Verhalten von Blutglucose (BG) während intragastraler Zufuhr von 1,5 Liter
Glucoselösung an verschiedenen Tieren und bei verschiedenen Zufuhrzeiten

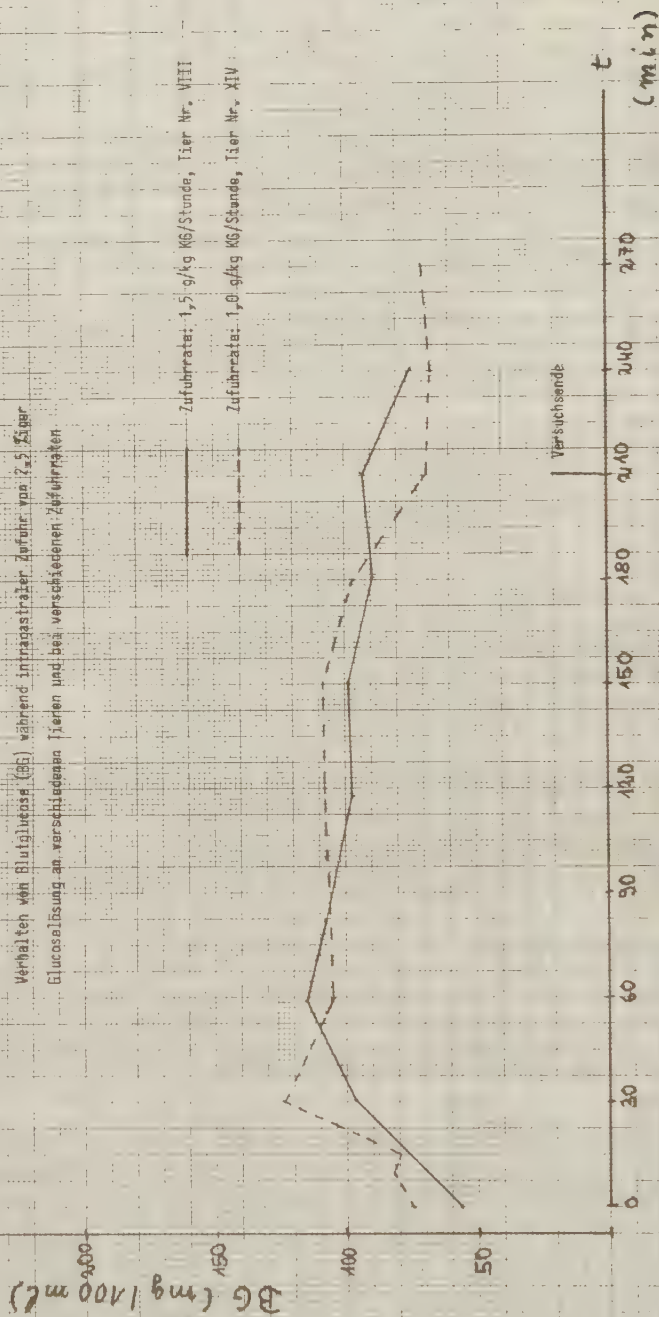
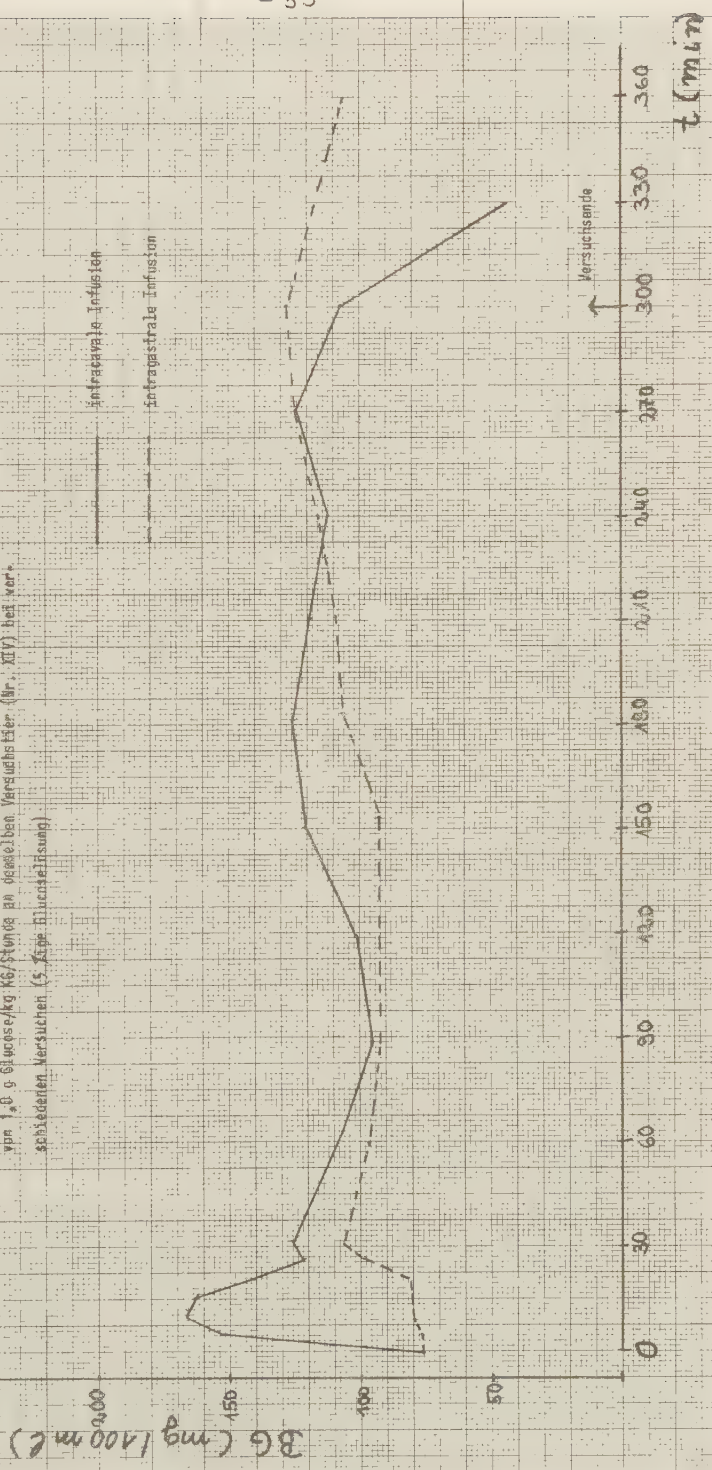
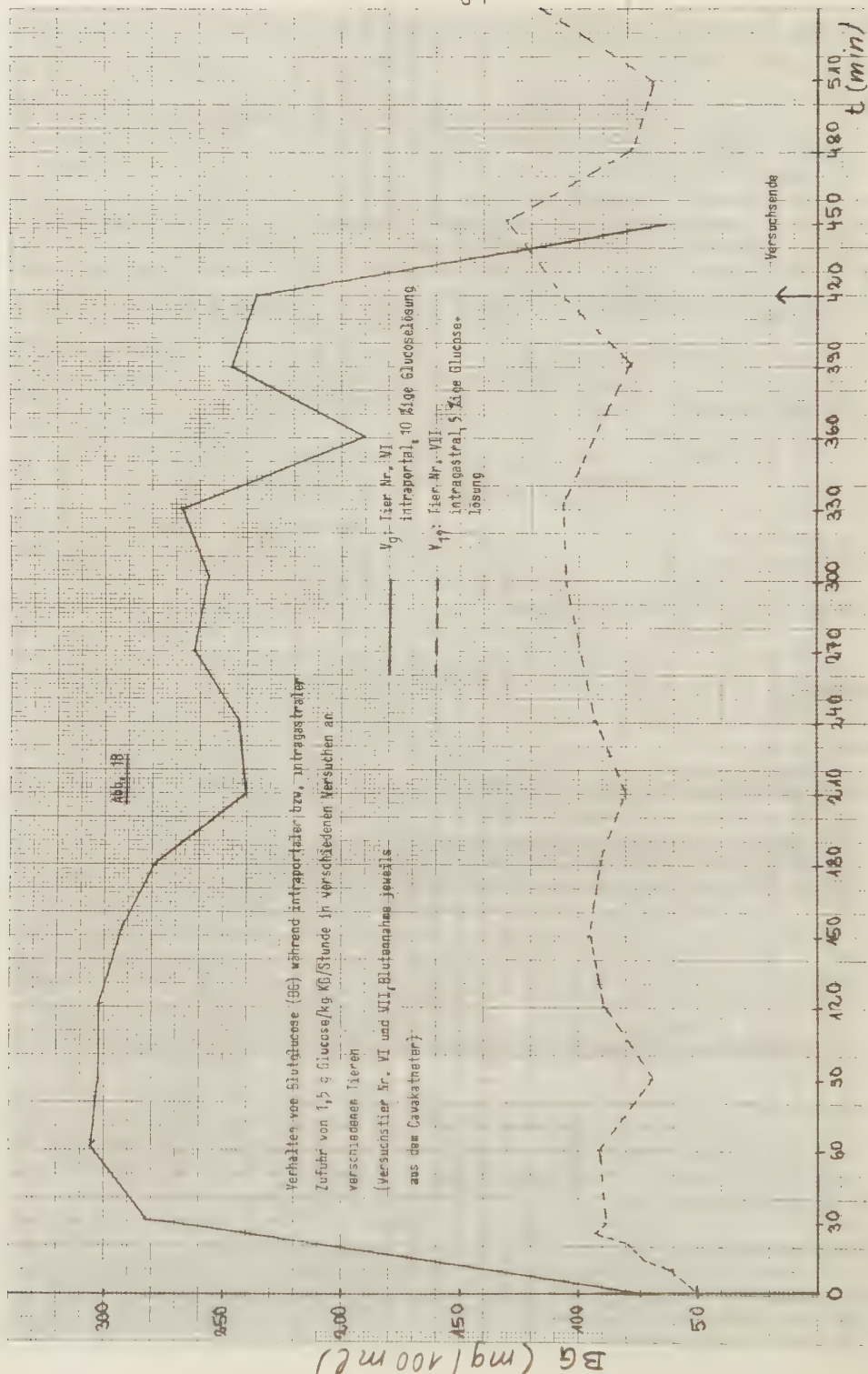


Abb. 17

Verhalten von Blutglucose (BG) während peripheraler bzw. intrastrahaler Zufuhr von 1,0 g Glucose/kg KG/ Stunde an denselben Versuchstier (Nr. XIV) bei verschiedenen Versuchen (5 Tage Fluchtstimmung)





Literaturverzeichnis

- 1..Arnold, Y., R. Bellens, Y. Conrad, M. Franckson, and
P. Mainguet:
Influence of the intestinal absorption of glucose on the
major components of the glycoregulation in anesthetized
dogs.
Metabolism 14, 166 (1965)
2. Conrad, V., R. J. M. Franckson, P. A. Bastenie, J. L.
Kestens et L. Kovacs:
Études critiques du triangle d'hyperglycémie intravaineux
chez l'homme normal et détermination d'un coefficient
d'assimilation glucidique.
Arch. int. pharmacodyn. 93, 277 - 284 (1953)
3. Cox, D. F.:
Facilities at Iowa State University for Studies of the
Genetic Effects of Irradiation.
Swine in Biomedical Research (1966) 637
4. Dahme, E.:
Das Schwein ein Versuchstier für die exp. Arterioskleroseforschung
Z. ges. exp. Med. 145, 305 - 311 (1968)
5. Downie, H. G., J. F. Mustard, and H. G. Rowsell:
Swine atherosclerosis: The relationship of lipids and
blood coagulation to its development.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 104, 539 - 562 (1963)
6. Eisentraut, A. M. Ohneda, A. Aguilar Parada E. and
Unger, R. H.
Diabetes (1969)

7. England, D. C.:
Early history and objektives of miniature swine
development. Swine in Biomedical Research (1966) 765
8. Förster, H. u. H. Mehnert:
Resorptions- und Sekretionsprüfungen bei Perfusion
des Rattendarms mit hypo- und hypertonischen Glucose-
lösungen Klin. Wschr. 41, 1167 (1963)
9. Förster, H. u. H. Mehnert:
Experimentelle Untersuchungen zur aktiven Resorption
von Zuckern am lebenden Tier I. Mitt. Zur Frage einer
Substratsättigungskurve für die Resorption von Glucose
und Galactose
Klin. Wschr. 43 834 (1965)
10. Förster, H. und H. Mehnert:
Orale und intraduodenale Glucose- sowie Fructosebe-
lastung mit verschiedener Dosierung
Verh. ges. inn. Med. 73, 778 (1967)
11. French, J. R., M. A. Jennings, J. G. Poole, D. S.
Robinson, and H. Florey:
Intimal changes in the arteries of ageing swine.
Proc. Roy. Soc. B 158 24 - 42(1963)
12. Götz, F. C., Maney J. W., Greenberg, B. Z. :
The regulation of insulin secretion: Effects of the
Infusion of glucose, ribose and other sugars into
the portal veins of dogs.
J. Lab. clin. Med. 69, 537 (1967)

13. Grafe, E. und F. Meythaler:
Beitrag zur Kenntnis der Regulation der Insulinproduktion I. Mittlg.: Der Traubenzucker als Hormon für die Insulinabgabe
Naunyn-Schmiedebergs Archiv exp. Path. Pharmak. 125, 181 - 192 (1927)
14. Haring, F., R. Gruhn, D. Smidt and B. Scheven:
Miniature swine development for laboratory purposes
Swine in Biomedical Research (1966) 789
15. Kalich, J., K. Krumbacher, B. Ruf:
Über die Erfahrung bei Zucht und Haltung sowie einige Physiologische Daten des Hanford-Miniaturschweines.
Z. ges. exp. Medizin 145 312 - 325 ((1968))
16. Kuchlbauer, K.:
Über das Verhalten von Glucose, Insulin, nicht veresterten Fettsäuren, Triglyceriden und Kalium während langdauernder, konstanter parenteraler Glucosezufuhr bei stoffwechselgesunden Menschen Inaug.-Diss.
München (1971)
17. Lawrence, A. M.:
Radioimmunoassayable glucagon levels in man: Effects of starvation, hypoglycemia and glucose administration
Proc. nat. acad. Sci. (Wash.) 55, 317 ((1966))

18. Luginbühl, H.:
Spontaneous atherosclerosis in swine
Swine in Biomedical Research (1966) 347
19. Lydtin, H., M. Pieper, T. Kusus, K. Schnelle, u.
N. Zöllner :
Die Implantation von Verweilkathetern in die Vena
portae, die Vena cava, den rechten Vorhof und in den
Magen des Miniaturschweines
Z. ges. exp. Med. 149, 279 - 282 (1969)
20. Maaske, C.A., Booth. N. H. and T. W. Nielsen:
Experimental right heart failure in swine.
Swine in Biomedical Research (1966) 109
21. Maier, K.:
Über das Verhalten von Glucose während langdauernder
parenteraler Zufuhr bei stoffwechselgesunden Menschen.
Inaug.-Diss. München (1968)
22. Marshall, M. Sprandel, U., G. Schmidt, N. Zöllner
Verhalten von Blutglucose und Insulin unter pro-
trahierten oralen Glucosegaben
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 77, 630 - 634 (1971)
23. Marshall, M., H. Lydtin, W. Krawietz, R. Hagen, N.
Zöllner, G. Schuckert und H. Hess:
Das Miniaturschwein als Versuchstier in der experi-
mentellen Medizin
Res. exp. Med. 157, 300 - 316 (1972)

24. Mc Clellan, R. O.:
Use of swine in radionuclide toxicity studies. Swine
in Biomedical Research (1966) 447
25. Mc Intyre, N., C. D. Holdsworth and D. S. Turner:
New Interpretation of oral glucose tolerance
Lancet 1964 2, 20 (1964)
26. Mehnert, H., H. Förster, K. Stuhlfauth, B. Mehnert, K.
Geser, u. M. Langer:
Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von
Glucose, Galactose und Lactose am Menschen und an
der Ratte II. Mitteilung. Glucose- und Galactose-
resorption.
Klin. Wschr. 41, 544 (1963)
27. Mehnert, H., K. Stuhlfauth, B. Mehnert, R. Lausch,
W. Seitz:
Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von Glucose,
Fructose und Sorbit beim Menschen.
Klin. Wschr. 37, 1138 (1959)
28. Melani, F., J. Lawecki, K. M. Bartelt und E. F.
Pfeiffer:
Insulinspiegel bei Stoffwechselgesunden, Fettsüchti-
gen und Diabetikern nach intravenöser Gabe von Glucose,
Tolbutamid und Glucagon.
Diabetologia 2, 210 Nr. 115 (1966) (Abstr.) und
Diabetologia 3, 422 - 426 (1967)

29. Murphee, R. L.:

Facilities and management of swine at the University of Tennessee-Atomic Energy Commission (Ut-Aec Agricultural Research Laboratory)

Swine in Biomedical Research (1966) 365

30. Perley, M. and D. M. Kipnis:

Plasma insulin response to glucose and tolbutamide in normal weight and obese diabetic and non diabetic subjects.

Diabetes, 15, 867 (1966)

31. Pietzsch A.:

Verhalten von Blutglucose, Plasmainsulin, freien Fettsäuren und Kalium bei duodenaler Glucose und Maltosezufuhr beim Miniaturschwein

Inaug.-Diss. München (1973)

32. Pfeiffer, E. F., S. Raptis:

Intestinale Hormone und Insulinsekretion

Klin. Wschr. 46, 337 (1968)

33. Pfeuffer, H. W.:

Über die Bereitstellung von Miniaturschweinen für längerdauernde enterale und parenterale Infusionsprogramme

Inaug.-Diss., München (1972)

34. Pond, W. G., R. H. Barnes, I. Reid, L. Krook,
E. Kwong, and A. U. Moore:
Protein deficiency in baby pigs
Swine in Biomedical Research (1966) 213
35. Reynell, P. C. and G. H. Spray:
The Absorption of Glucose by the intact rat
J. Physiol. 134, 531 - 537 (1956)
36. Rommel, K., F. Melani, H. Burkhardt und G. Grimmel:
Einfluß der Galaktose auf die Insulinsekretion des
Menschen.
Diabetologica 5, 309 (1969)
37. Samols, E. Tyler, J., Marri, G. and Marks, V.:
Lancet 1965 II 1257 - 59
38. Schmidt, F. H.:
Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und
Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichs-
untersuchungen mit klass. Methoden
Internist 4, 554 (1963)
39. Schuckert, G.:
Inaug.-Diss. München (voraussichtliche Veröffent-
lichung 1975)
40. Scow, R. P. and J. Cornfield:
Quantitative relations between the oral and intra-
venous glucose tolerance curves.
Amer. J. Physiol. 179, 435 - 438 (1954)

41. Sprandel, U.:

Verhalten von Blutglucose, Seruminsulin und weiteren Stoffwechselparametern im Serum und im Urin während langdauernder oraler Glucose- und Maltosezufuhr bei stoffwechselgesunden Menschen

Inaug.-Diss. München 1972

42. Unger, R. H., H. Ketterer, J. Dupré, and A. M.

Eisentraut:

The effects of secretin, pancreozymin and gastrin on insulin and glucagon secretion in anesthetized dogs J. clin. Invest. 46, Nr. 4 (1967) 630

43. Unger, R. H., Ohneda, A., Valverde, I. Eisentraut, A. M. and Exton, J.:

J. clin. Invest. 47, 48 - 65 (1968)

44. Zöllner, N. und D. Eberhagen:

Untersuchungen über Stoffwechsel und klin. Bedeutung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren

Med. Klinik 60, 1192 - 1195 (1965)

45. Zöllner, N. und P. U. Heuckenamp:

Vergleichende Untersuchungen über Plasmaspiegel, Ausscheidung und Verwertung von Glucose während mehrstündiger intravenöser Zufuhr bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit asymptomatischen Diabetes

Z. Ges. exp. Med. 153, 112 (1970)

46. Zöllner, N., M. Tacconi:

Über die Konzentration einiger Lipide im Serum und
Organen des Miniaturschweins und ihre Abhängigkeit
vom Alter des Tieres

Z. ges. exp. Med. 145, 326 - 334 (1968)

47. Zunz, E. et J. C. R. La Barre:

Hyperinsulinémie, consécutive à l'injection de solution
de sécrétine non hypotensive C. R. Soc. Biol. (Paris)

98, 1435 - 1438 (1928)

Nachtrag

48. Crane, R. K.:

Intestinal absorption of sugars

Physiol. Rev. 40, (1960) 789

49. Crane, R. K.:

Na⁺ dependent transport in the intestine and other
animal tissues

Fed. Proc. 24, (1965) 1000

50. Crane, R. K.:

A perspective of digestive-absorptive function

Amer. J. clin. Nutr. 22, 242 (1969)

51. Förster, H., W. Kaiser, H. Mehnert :

Experimentelle Untersuchungen zur aktiven Resorption
von Zuckern am lebenden Tier. III Mitteilung : Aus-
scheidung von Glucose in das Darmlumen der Ratten
bei hohen Glucosespiegeln.

Klin. Wschr. 43 , 844 (1965)

52. Siegenthaler, W.

Klin Pathophysiologie

Thieme Verlag Stuttgart (1970)

LEBENS LAUF

Am 30.9.1945 wurde ich als Sohn des Günter Görlitz und seiner Ehefrau Linda-Elisabeth, geb.Görlitz, in Magdeburg geboren.

1951 zog ich in die BRD nach Augsburg, wo ich 5 Jahre lang die Volksschule und anschließend 9 Jahre das Realgymnasium besuchte. Im Sommer 1965 legte ich dort das Abitur ab und begann im Herbst desselben Jahres das Studium der Medizin an der Universität München. Im Februar 1972 absolvierte ich dort das medizinische Staatsexamen. Nachdem ich 14 Monate als Medizinalassistent gearbeitet hatte, erhielt ich im Juli 1973 meine Approbation als Arzt. Vom 1.9.73 bis 30.11.74 war ich als wehrpflichtiger Truppenarzt bei der Bundeswehr tätig. Im Februar 1975 habe ich mit der Facharztausbildung zum Internisten am Kreiskrankenhaus Aichach begonnen.

Seit August 1967 bin ich mit der Diplom Psychologin Gudrun Görlitz geb. Deiner verheiratet und habe 2 Söhne im Alter von 7 und 2 1/2 Jahren.

Herrn Prof.Dr.N. Zöllner danke ich für die Überlassung des Themas. Herrn Dr. M. Marshall und Frl. Dr. Pieper danke ich für ihre tatkräftige Mitarbeit und fachliche Beratung. Herrn Prof.Dr. H. Lydtin danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Operationen.

